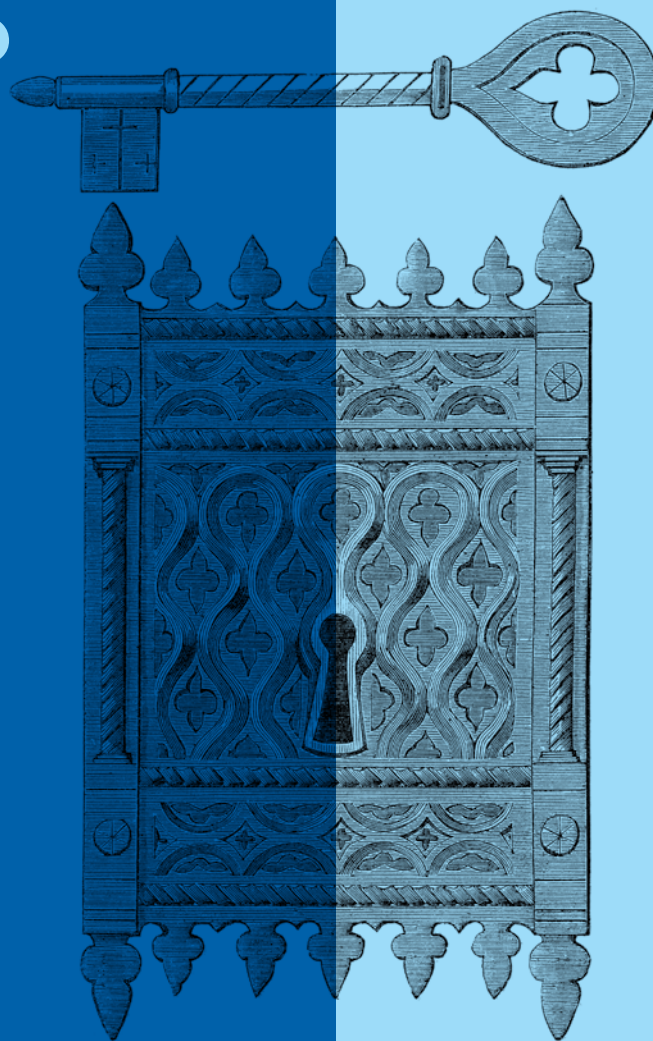


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **4** **ТОМ 22**
2026



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 1

Эффективность и безопасность отечественного препарата Форсиглекс при терапии сахарного диабета 2 типа в условиях реальной клинической практики

14

Возможности ибандроновой кислоты в лечении остеопороза, а также в профилактике остеопоротических переломов

50

Роль модуляции микробиоты с помощью пребиотических пищевых волокон и лактоферрина в повышении эффективности и безопасности фармакотерапии ожирения

58



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



левотироксин натрия

L-Тироксин Берлин-Хеми

Точность дозирования и надёжная стабильность^{1,3}



Срок годности 3 года при температуре не выше 30°C¹

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственных препаратах L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125 или 150 мкг блистеры), используя QR-код:

L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, тб. 50 мкг №50



L-Тироксин 75 Берлин-Хеми, тб. 75 мкг №100



L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, тб. 100 мкг №50



L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, тб. 100 мкг №100



L-Тироксин 125 Берлин-Хеми, тб. 125 мкг №100



L-Тироксин 150 Берлин-Хеми, тб. 150 мкг №100



Базовая информация о препарате L-Тироксин Берлин-Хеми от 24.07.2025. Международное непатентованное наименование: левотироксин натрия, дозировка 50, 75, 100, 125, 150 мкг. **Показания к применению:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы (в основном после оперативного лечения); диффузный токсический зоб после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования и способ применения:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний препарат L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут. Дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели – и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Способ применения:** суточную дозу препарата L-Тироксин Берлин-Хеми принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу препарата L-Тироксин Берлин-Хеми дают в один прием, за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата. Деление таблетки. Если положить таблетку на твердую ровную поверхность риской вверх и надавить на нее пальцем, то получатся две половинки таблетки. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипотиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипотиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

1. Общая характеристика лекарственного препарата L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг).
2. Сертификат N°GMP/EAEU/BY/00251-2023.
3. Chun J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1). doi:10.1186/s41120-022-00062-5.



ООО «Берлин-Хеми»/А. Менарини, 123112 Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

Реклама

RU-CPH-07-2025-V01-print. Дата согласования 27.08.2025

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 4.
Эндокринология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «МедФорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта «Эндокринология»
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 4.
Endocrinology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Endocrinology'

А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

Advertising Manager 'Endocrinology'
G. MANUKYAN
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitriy S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. VASYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBIEVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBIEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAITSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEVA, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaliy V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy YU. MAICHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey YU. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey YU. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga SH. OINOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИШЧУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУКHOVA,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, YU.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, YU.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, YU.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, YU.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVOVA, YA.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
YU.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, ZH.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.KH. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.SH. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKIY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology
E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANANOV,
YU.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.YA. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.ZH. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, YU.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.YU. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
E.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, YU.SH. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.KH. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.
Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Переломный момент в борьбе с остеопорозом: новые отечественные препараты повышают доступность современной терапии 6

Клинические исследования

Ф.В. ВАЛЕЕВА, Т.С. ЙЫЛМАЗ, Ю.У. ШАРИПОВА, Ж.А. РОДЫГИНА, К.Б. ХАСАНОВА, З.Р. АЛИМЕТОВА
Роль глюкозотолерантного теста и оценки гликированного гемоглобина в выявлении нарушений углеводного обмена у лиц с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа 8

Е.А. ШЕСТАКОВА
Оценка эффективности и безопасности препарата Форсиглекс (метформин + ситаглиптин) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования ДУЭТ_01 14

О.В. ЗАНОЗИНА, С.А. СУХАНОВ, Ю.А. СОРОКИНА
Возможности персонифицированной патогенетической фармакотерапии коморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции однонуклеотидного полиморфизма плейотропных генов 22

И.А. КУЗИНА, Е.Н. КЕРУНТУ, Э.А. ЭЛЬМУРЗАЕВА, Н.А. ПЕТУНИНА
Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 28

М.М. ТАНАШЯН, А.А. ПАНИНА, К.В. АНТОНОВА, Н.Е. СПРЫШКОВ, А.А. ШАБАЛИНА, О.В. ЛАГОДА, А.Н. СЕРГЕЕВА, Г.И. ХВАСТОЧЕНКО
Биомаркеры когнитивной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа 38

Клиническая практика

Ф.В. ВАЛЕЕВА, Ю.У. ШАРИПОВА, З.Р. АЛИМЕТОВА, Г.Р. ГАЗИЗОВА
Постменопаузальная гиперандрогения 46

Клиническая эффективность

О.Б. ЕРШОВА
Ибандроновая кислота: клиническая эффективность и новые возможности использования 50

Лекции для врачей

Н.В. БАКУЛИНА, И.Г. БАКУЛИН, С.М. ЗАХАРЕНКО, С.И. СИТКИН, Ю.Ш. ХАЛИМОВ
Управление кишечной микробиотой как адъювантная стратегия вес-редуцирующей терапии, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида: роль арабиногалактана и лактоферрина 58

Медицинский форум

Гликемический контроль: актуальные задачи и современные решения 68

Contents

People. Events. Dates

A Turning Point in the Fight Against Osteoporosis: New Domestic Drugs Increase the Availability of Modern Therapy

Clinical Studies

F.V. VALEEVA, T.S. YILMAZ, Yu.U. SHARIPOVA, Zh.A. RODYGINA, K.B. KHASANOVA, Z.R. ALIMETOVA
Role of Glucose Tolerance Test and Assessment of Glycated Hemoglobin in Diagnostics of Early Carbohydrate Metabolism Disorders in People at High Risk of Developing of Type 2 Diabetes Mellitus

E.A. SHESTAKOVA
Evaluation of the Efficacy and Safety of Forsiglex (Metformin + Sitagliptin) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-World Clinical Practice: Results of the Multicenter Observational Study DUET_01

O.V. ZANOZINA, S.A. SUKHANOV, Yu.A. SOROKINA
Opportunities for Personalized Pathogenetic Pharmacotherapy in Comorbid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Recovered from Novel Coronavirus Infection, from the Perspective of Single-Nucleotide Polymorphism of Pleiotropic Genes

I.A. KUZINA, Ye.N. KERUNTU, E.A. ELMURZAYEVA, N.A. PETUNINA
Markers of Cardiovascular System Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

M.M. TANASHYAN, A.A. PANINA, K.V. ANTONOVA, N.E. SPRYSHKOV, A.A. SHABALINA, O.V. LAGODA, A.N. SERGEEVA, G.I. KHVASTOCHENKO
Biomarkers of Cognitive Dysfunction in Patients with Cerebrovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Practice

F.V. VALEEVA, Yu.U. SHARIPOVA, Z.R. ALIMETOVA, G.R. GAZIZOVA
Postmenopausal Hyperandrogenism

Clinical Efficacy

O.B. ERSHOVA
Ibandronic Acid: Clinical Efficacy and New Use Possibilities

Clinical Lectures

N.V. BAKULINA, I.G. BAKULIN, S.M. ZAKHARENKO, S.I. SITKIN, Yu.Sh. KHALIMOV
Management of the Gut Microbiota as an Adjunctive Weight-Reduction's Strategy, Including Therapy with Glucagon-Like Peptide 1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonists: the Role of Arabinogalactan and Lactoferrin

Medical Forum

Glycemic Control: Current Challenges and Modern Solutions

МОСКВА

17 ИЮНЯ
2026



2-Я НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОЛИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА, ДИАБЕТОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Баллы НМО. Диалог с ведущими спикерами.
Разбор клинических случаев. Клинические рекомендации.
Выставка, кофе-брейк

Ждем вас по адресу

Москва, ул. Кожевническая, д. 4, отель «Гленвер Гарден»

Участие для врачей бесплатное, регистрация обязательна

Подробнее: www.tvmedexpert.ru



Переломный момент в борьбе с остеопорозом: новые отечественные препараты повышают доступность современной терапии

Благодаря регистрации в 2025 г. препарата Форседено® в России стала более доступной современная терапия остеопороза – заболевания, входящего в число ведущих причин инвалидизации и смерти лиц пожилого возраста. В настоящее время уже более 10 тыс. пациентов получают отечественный биосимиляр деносумаба. Такое лечение не только помогает снизить риск переломов, но и ассоциируется с уменьшением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа.

В начале февраля 2026 г. в Москве состоялся круглый стол «Переломные моменты в лечении остеопороза». Актуальность проблемы обусловлена тем, что на сегодняшний день более 14 млн россиян установлен диагноз «остеопороз». Известно, что риск развития данной патологии увеличивается с возрастом. Так, среди лиц старше 50 лет заболевание встречается у каждого третьего¹. С учетом старения населения необходимость эффективной профилактики и лечения остеопороза только возрастает².

Остеопороз ассоциирован с повышенным риском переломов, возникающих при минимальной нагрузке: при падении с высоты собственного роста, поднятии тяжестей, а иногда даже при кашле и чихании. Любой перелом вдвое повышает риск летального исхода, увеличивает вероятность инвалидизации и ограничивает самостоятельность пациентов^{3, 4}. Установлено, что после перелома шейки бедра – одного из самых тяжелых осложнений остеопороза – каждый третий пациент остается прикованным к постели, лишь у 9% удается

восстановить прежний уровень подвижности⁵.

Основу терапии остеопороза составляют бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат) и деносумаб. Последний представляет собой человеческое моноклональное антитело. «В отличие от бисфосфонатов деносумаб не обладает негативным влиянием на почки, поэтому допустимо назначать его пациентам со сниженной функцией почек, в том числе на диализе. Это расширяет возможности терапии. Кроме того, его можно применять при остеопорозе с высоким костным обменом, а также на фоне сахарного диабета и других эндокринопатий», – отметила Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ, д.м.н., профессор, главный научный консультант Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова.

Деносумаб применяется не только при первичном, но и при вторичном остеопорозе, на долю которого приходится около 15% всех случаев. Первичный остеопороз может быть связан с наступлением менопаузы (постменопаузальный остеопороз), а также

со старением организма (сенильный остеопороз). Вторичный остеопороз может быть вызван приемом ряда лекарств, эндокринными и иммуноопосредованными заболеваниями.

По словам Натальи Владимировны ТОРОПЦОВОЙ, д.м.н., заведующей лабораторией остеопороза Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, на фоне ревматических заболеваний остеопороз встречается не только у женщин в период постменопаузы и пожилых мужчин, но и у более молодых пациентов вне зависимости от пола. Исследования показывают, что деносумаб эффективно справляется с остеопорозом у пациентов с ревматическими заболеваниями, повышая минеральную плотность кости во всех отделах скелета и снижая число костных эрозий⁶. Эксперты отметили, что в исследованиях были продемонстрированы и другие положительные эффекты деносумаба. Так, терапия деносумабом ассоциирована со снижением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа на 32%, а при наличии предиабета – на 46%⁷.

Возможность назначения деносумаба на более ранних стадиях болезни,

¹ Sözen T., Özışık L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. Eur. J. Rheumatol. 2017; 4 (1): 46–56.

² Adami G., Fassio A., Gatti D., et al. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2022; 14: 1759720X221083541.

³ Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Распространенность остеопороза, ассоциирующихся с ним переломов и уровня информированности по проблеме среди пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию. Лечащий врач. 2020; 2: 54–57.

⁴ Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E., et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 2009; 301 (5): 513–521.

⁵ Прохорова Е.А., Древаль А.В., Марченкова Л.А. Взаимосвязь остеопороза со снижением качества жизни и психоэмоциональными нарушениями. Российский медицинский журнал. 2012; 4: 50–53.

⁶ Tang T., Wan B., Zhang A., et al. Efficacy of denosumab in treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trial. BMC Musculoskelet. Disord. 2025; 26 (1): 450.

⁷ Lyu H., Zhao S.S., Zhang L., et al. Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study. BMJ. 2023; 381: e073435.



Медицинские новости

до того как минеральная плотность кости снизится до -3,5 стандартного отклонения, позволяет ускорить восстановление костной ткани⁸.

Участники круглого стола подчеркнули, что раннее выявление остеопороза и своевременное назначение современной патогенетической терапии позволяют не только повысить минеральную плотность костной ткани, но и существенно снизить риск переломов и связанных с ними осложнений. Повышение доступности эффективных биологических препаратов открывает новые возможности для реализации персонализированного подхода к лечению и профилактике остеопороза, особенно актуальных в условиях старения населения и роста распространенности заболевания. В 2025 г. в России был зарегистрирован отечественный биосимиляр

деносумаба – препарат Форседено® (ООО «НПО Петровакс Фарм»), благодаря чему современная терапия остеопороза стала более доступной для пациентов. Уже сейчас препарат получают более 10 тыс. россиян. Форседено® является белком и представляет собой полное моноклональное человеческое антитело, которое сдерживает активность белка RANKL – ключевой молекулы образования остеокластов, которые в процессе костного метаболизма удаляют костную ткань посредством растворения ее минеральной составляющей. Блокируя активность данного белка, деносумаб подавляет образование, функционирование и выживание остеокластов и тем самым снижает интенсивность резорбции кости. Это приводит к быстрому увеличению костной массы во всех

отделах скелета и снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов.

Препарат Форседено® выпускается в предварительно заполненных шприцах.

Показаниями к применению препарата Форседено® являются:

- ✓ постменопаузальный остеопороз и остеопороз у мужчин при повышенном риске переломов костей;
- ✓ потеря костной массы из-за снижения концентрации тестостерона в результате хирургического вмешательства или применения лекарственных препаратов у мужчин с раком предстательной железы;
- ✓ потеря костной массы, связанная с длительной терапией системными глюкокортикостероидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов. ☺

⁸ Cosman F., Lewiecki E.M., Eastell R., et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. J. Bone Miner. Res. 2024; 39 (10): 1393–1405.

XXII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ

2026



1-3 апреля

КЛАСТЕР «ЛОМОНОСОВ»
ИНТЦ МГУ «Воробьёвы горы»



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

ПРИГЛАШАЕМ

Эндокринологов, терапевтов, кардиологов, нефрологов, гематологов, хирургов и врачей других специальностей

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ endo.moscow



Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный)

(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru Сайт: www.imfd.ru





Роль глюкозотолерантного теста и оценки гликированного гемоглобина в выявлении нарушений углеводного обмена у лиц с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа

Ф.В. Валеева, д.м.н., проф., Т.С. Йылмаз, к.м.н., Ю.У. Шарипова, к.м.н.,
Ж.А. Родыгина, К.Б. Хасанова, к.м.н., З.Р. Алиметова, к.м.н.

Адрес для переписки: Зульфия Раисовна Алиметова, alzburg@mail.ru

Для цитирования: Валеева Ф.В., Йылмаз Т.С., Шарипова Ю.У. и др. Роль глюкозотолерантного теста и оценки гликированного гемоглобина в выявлении нарушений углеводного обмена у лиц с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 8–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-8-13

Появление в арсенале врачей такого диагностического показателя, как гликированный гемоглобин (HbA1c), привело к тому, что пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) стал реже использоваться в эндокринологической практике, однако его проведение остается по-прежнему актуальным. Применение ПГТТ позволяет диагностировать ранние нарушения углеводного обмена, и по значимости он во многом превосходит определение уровня HbA1c.

Цель – сравнить диагностическую значимость оценки уровня HbA1c и ПГТТ для выявления ранних нарушений углеводного обмена у лиц с двумя или более факторами риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 238 пациентов с двумя и более факторами риска развития СД 2 типа. Всем пациентам был проведен ПГТТ с использованием 75 г безводной глюкозы и определен уровень HbA1c. Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с использованием современных методов прикладной статистики (R Foundation for Statistical Computing 4.2.1, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных и медианы (первого и третьего квартилей) для количественных переменных. Для сравнения количественных переменных применяли критерий Краскела – Уоллиса. Прогностическую ценность отрицательного и положительного результатов оценивали с помощью построения матрицы сопряженности (таблица 2 × 2).

Результаты. Согласно данным ПГТТ, нарушения углеводного обмена имели место у 58% (138) участников исследования, при этом у 18% (43) впервые был диагностирован СД 2 типа, у 40% (95) – предиабет. Диагноз впервые выявленного СД 2 типа на основании результатов определения уровня HbA1c ($6,7 \pm 0,9\%$) был установлен только у 6,5% (9) пациентов. У лиц с нарушенной гликемией натощак среднее значение HbA1c по данным ПГТТ составило 5,6 (5,3–5,9)%, у лиц с нарушением толерантности к глюкозе – 6,3 (6,0–6,3)%. При этом у 17% (7) пациентов с СД 2 типа, подтвержденным результатами ПГТТ, уровень HbA1c находился в диапазоне от 5,7 до 6,4%. Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) использования HbA1c для диагностики предиабета и СД 2 типа оказалась низкой – 17% при 95%-ном доверительном интервале 6–33.

Выводы. Низкая прогностическая ценность отрицательного результата применения HbA1c для выявления ранних нарушений углеводного обмена указывает на важность проведения ПГТТ.

Ключевые слова: сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, гликированный гемоглобин, пероральный глюкозотолерантный тест



Значимость своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена обусловлена тем, что при сахарном диабете 2 типа риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний повышается на всех этапах кардиоваскулярного континуума – от эндотелиальной дисфункции до хронической сердечной недостаточности [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), в 2017 г. ежегодно регистрировалось около 500 тыс. случаев хронической почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, 600 тыс. случаев потери зрения и порядка 1 млн случаев ампутации нижних конечностей [2].

В основе развития осложнений СД лежит хроническая гипергликемия, приводящая к прогрессирующему нарастанию неферментативного гликозилирования белков и накоплению продуктов гликирования [3]. Данные процессы начинаются задолго до манифестации СД 2 типа – уже на ранних этапах нарушений углеводного обмена, когда пациент либо не знает об их наличии, либо не придает должного внимания незначительному повышению гликемии [4]. Активный скрининг и выявление лиц с нарушениями углеводного обмена, в идеале на самых ранних этапах, обеспечит профилактику развития не только СД 2 типа, но и его осложнений [4].

В течение 25 лет золотым стандартом диагностики нарушений углеводного обмена считался пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы [5]. Его применение для диагностики СД началось в 20-е гг. XX в. [6]. Однако методика проведения ПГТТ и диагностические критерии нарушений углеводного обмена различались на разных этапах становления диабетологии как науки. Так, в 1954 г. S.S. Fajans и J.W. Conn проводили ПГТТ из расчета 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела и определяли гликемию через 1 час, 1 час 30 минут и через 2 часа (оценка гликемии натощак в то время не проводилась) [6, 7]. В разное время медицинские сообщества разных стран предлагали использовать для проведения ПГТТ 50- или 100-граммовые растворы глюкозы [6, 7]. В 1979 г. эксперты Национальной группы по сбору данных о диабете (National Diabetes Data Group, NDDG) признали недостаточным применение 50 г глюкозы для выявления нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у некоторых групп пациентов, подчеркнув при этом, что

использование 100 г глюкозы часто плохо переносится и вызывает тошноту [8]. Поскольку углеводная нагрузка при приеме 75 и 100 г глюкозы у небеременных взрослых оказалась сопоставимой, первая доза была рекомендована для проведения ПГТТ.

Экспертами NDDG были предложены критерии нарушений углеводного обмена, представленные в табл. 1 [8]. В 1980–1985 гг. был принят консенсус по критериям диагностики нарушений углеводного обмена и утвержден ПГТТ с 75 г глюкозы [9]. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,8$ ммоль/л и через 2 часа после теста или в любое время суток $\geq 11,1$ ммоль/л стал маркером сахарного диабета. Значения ГПН $< 6,1$ ммоль/л в сочетании с показателями через 2 часа после ПГТТ $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л служили доказательством наличия нарушения толерантности к глюкозе [9].

Методики проведения ПГТТ и критерии диагностики СД исторически также претерпевали изменения (табл. 2) [10]. В 1997 г. эксперты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) предложили снизить пороговое значение ГПН для выявления сахарного диабета с $\geq 7,8$ до $\geq 7,0$ ммоль/л [10]. В соответствии с рекомендациями ADA и WHO были утверждены новые критерии нарушений углеводного обмена. Так, уровень ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л через 2 часа после ПГТТ или в любое время суток $\geq 11,1$ ммоль/л был признан критерием СД, уровень ГПН $< 7,0$ ммоль/л и через 2 часа после ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л – критерием НТГ. Нарушенная гликемия натощак

Таблица 1. Критерии нарушений углеводного обмена вне беременности, согласно рекомендациям NDDG

Состояние	Критерий
Сахарный диабет	ГПН $\geq 7,8$ ммоль/л ГП через 2 часа после ПГТТ или в случайной точке $> 11,1$ ммоль/л
Норма	ГПН $< 6,4$ ммоль/л ГП через 2 часа после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л ГП через 30, 60 или 90 минут после ПГТТ $< 11,1$ ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе*	ГПН $< 7,0$ ммоль/л ГП через 30, 60 или 90 минут после ПГТТ $> 11,1$ ммоль/л ГП через 120 минут после ПГТТ $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л

* На фоне ПГТТ с 75 г глюкозы при изменении трех параметров.

Примечание. ГП – глюкоза плазмы.

Таблица 2. Изменение методики проведения ПГТТ и критериев диагностики сахарного диабета

Автор/организация	Нагрузка глюкозой, г	Глюкоза плазмы, ммоль/л						Критерии положительного теста
		н/т	через 30 минут	через 60 минут	через 90 минут	через 120 минут	через 180 минут	
S.S. Fajans и соавт. (1954 г.)	1,75 на кг идеальной массы тела	–	–	10,3	8,9	7,8	–	Все три значения
USPHS (1964 г.)	100	6,9	–	10,8	–	7,8	6,9	По крайней мере три значения
NDDG (1979 г.)	75	7,8	11,1	11,1	11,1	11,1	11,1	Н/т или через 2 часа после нагрузки + промежуточное значение
WHO (1980/1985 г.)	75	7,8	–	–	–	11,1	–	Н/т и/или через 2 часа после нагрузки
ADA (1997 г.)	75	7,0	–	–	–	11,1	–	Н/т и/или через 2 часа после нагрузки

Примечание. USPHS (United States Public Health Service) – Служба общественного здравоохранения США, н/т – натощак.



определялась по уровню ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л, однако в 2003 г. ADA снизила диагностический порог до 5,6 ммоль/л [11].

На сегодняшний день перед проведением ПГТТ необходимо оценить наличие факторов риска развития СД 2 типа [12]. В настоящее время определить десятилетний риск развития СД 2 типа можно с помощью опросника Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) [13]. Данный риск устанавливается исходя из антропометрических данных, пищевого поведения и физической активности, а также исходя из наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания. Если суммарное количество баллов соответствует умеренному или высокому риску развития сахарного диабета 2 типа, проведение ПГТТ показано [12].

При проведении ПГТТ возможно возникновение краткосрочных побочных явлений, таких как тошнота, рвота, диарея, ощущение жара или озноба, головная боль, головокружение [14]. Именно поэтому пить приготовленный раствор глюкозы рекомендуется медленно. В него можно добавить сок лимона или лимонную кислоту. Однако важно помнить, что, даже если симптомадика присутствует, она не является жизнеугрожающей.

Единственным побочным эффектом, требующим повышенного внимания, считается реактивная гипогликемия, возникающая при проведении ПГТТ после родов у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе [15]. Реактивная гипогликемия может рассматриваться в качестве благоприятного прогностического фактора, так как ассоциирована с хорошим метаболическим профилем, включая повышенную чувствительность к инсулину и более высокую секреторную способность β -клеток [15, 16].

При назначении ПГТТ может возникнуть ряд проблем. Во-первых, это страх, связанный с мифом, что глюкоза может разрушить поджелудочную железу и привести к развитию сахарного диабета [17]. Во-вторых, длительность исследования. Часто пациенты не хотят проводить 2,0–2,5 часа в лаборатории [18]. В связи с этим альтернативным методом исследования становится определение гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ свидетельствует о развитии сахарного диабета, от 6,0 до 6,4% – о наличии нарушений углеводного обмена. Однако уровень HbA1c $< 6,0\%$ не исключает наличия нарушений углеводного обмена, а значит, не может служить маркером ранних нарушений углеводного обмена. Следовательно, оценка уровня HbA1c не является альтернативой ПГТТ [19].

С целью сравнения диагностической значимости определения уровня HbA1c с диагностической значимостью ПГТТ для выявления ранних нарушений углеводного обмена у лиц с высоким риском развития СД 2 типа нами было проведено собственное скрининговое исследование.

Материал и методы

В исследование вошли 238 пациентов, у которых имели место факторы риска развития СД 2 типа.

Критерии включения в исследование:

- ✓ избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²);
 - ✓ наличие как минимум одного из следующих факторов риска развития СД 2 типа: возраст ≥ 45 лет, отягощенная наследственность по СД 2 типа, гестационный сахарный диабет или рождение плода > 4 кг в анамнезе, артериальная гипертензия, наличие сердечно-сосудистых заболеваний.
- В исследование не включали пациентов, получавших сахароснижающую терапию или диетотерапию.
- Критерии невключения:
- ✓ СД 1 типа и другие специфические типы СД;
 - ✓ клиническая картина острой декомпенсации углеводного обмена;
 - ✓ острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последнего месяца;
 - ✓ беременность и период лактации.

Всем включенным в исследование пациентам был проведен ПГТТ, согласно положениям, приведенным в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2025 г. Взятие венозной крови на 0-й и 120-й минутах проводилось в пробирки с ЭДТА. Кровь была центрифугирована на центрифуге СМ-6М (ELMI, Латвия) не позднее 15 минут после забора при 3500 об/мин в течение 10 минут. Определение уровня глюкозы проводилось в день забора крови на биохимическом анализаторе ARCHITECT c4000 (Abbott Diagnostics, США) стандартными наборами реактивов производителя. Уровень HbA1c определяли с помощью экспресс-метода (анализатор Abbott Nycocard Reader II, США).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 10 от 22.12.2015).

Для хранения и обсчета результатов исследования была создана матрица данных в виде электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, в виде медианы, а также первого и третьего квартилей (Q1–Q3) – для количественных переменных. Для сравнения количественных переменных использовали тест Краскела – Уоллиса. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической ценности отрицательного и положительного результатов использовали метод построения матрицы сопряженности (таблица 2 × 2).

Результаты

Согласно результатам ПГТТ, нарушения углеводного обмена имели место у 58% (138) обследованных. При этом впервые выявленный СД 2 типа обнаружен у 18% (43) пациентов, предиабет – у 40% (95). Необходимо отметить, что нарушение толерантности к глюкозе встречалось в два раза чаще, чем нарушенная гликемия натощак (рис. 1). При более детальном анализе этой группы



были выделены пациенты с изолированным нарушением толерантности к глюкозе. Таковых насчитывалось 41% (39) (рис. 2).

Согласно результатам оценки уровня HbA1c, СД 2 типа впервые был диагностирован у 6,5% (9) обследованных (рис. 3). Это число было меньше количества, полученного по результатам ПГТТ. Среднее значение HbA1c различалось у лиц с разными нарушениями углеводного обмена ($p < 0,0001$). Так, уровень HbA1c у лиц с нарушенной гликемией натощак в среднем составлял 5,6 (5,3–5,9)%, у лиц с нарушением толерантности к глюкозе – 6,3 (6,0–6,3)%, у лиц без нарушений углеводного обмена – 5,7 (5,5–6,0)%, у лиц с впервые выявленным СД 2 типа – 6,7 (6,5–6,9)%. Более того, у 17% (7) пациентов с СД 2 типа, подтвержденным результатами ПГТТ, уровень HbA1c находился в диапазоне от 5,7 до 6,4%. Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value, NPV) использования HbA1c для диагностики предиабета и впервые выявленного СД 2 типа оказалась низкой – 17% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 6–33).

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с данными, представленными Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии [20]. Нами установлено, что ранние нарушения углеводного обмена в 1,2 раза чаще выявляются в виде изолированного нарушения толерантности к глюкозе, чем в виде нарушенной гликемии натощак. Это подтверждает общую закономерность. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что центральную роль в развитии нарушений углеводного обмена играет именно нарушение толерантности к глюкозе [21]. Так, в исследовании DECODE, в ходе которого были проанализированы данные 13 европейских когортных исследований, включавших более чем 22 тыс. пациентов, регистрировалась повышенная смертность пациентов с НТГ, выявленным с помощью ПГТТ, тогда как корреляция между изменением уровня ГПН и смертностью отсутствовала [22]. Результаты данного исследования коррелируют с показателями научных работ немецких и японских ученых, согласно которым нарушение толерантности к глюкозе является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с нарушенной гликемией натощак [23, 24]. Ряд характеристик HbA1c обуславливают преимущество его оценки перед проведением ПГТТ при диагностике сахарного диабета 2 типа [25]. Именно поэтому мы проанализировали соответствие результатов ПГТТ и определения уровня HbA1c в отношении выявления нарушений углеводного обмена [17]. Эксперты WHO и ADA отмечают, что рекомендуемый уровень HbA1c 6,5% обладает низкой чувствительностью для диагностики СД 2 типа. Вместе с тем уровень HbA1c < 6,5% не позволяет исключить наличие СД 2 типа у всех пациентов. Значение HbA1c 6,1% характеризуется большей чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики данной патологии [26]. В нашей работе применение HbA1c не позволило выявить ранние нарушения углеводного обмена

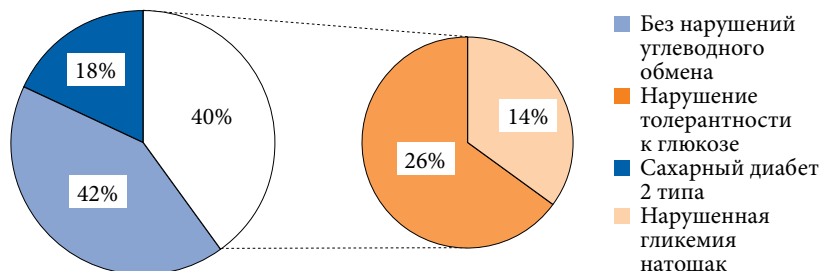


Рис. 1. Частота нарушений углеводного обмена у лиц с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа

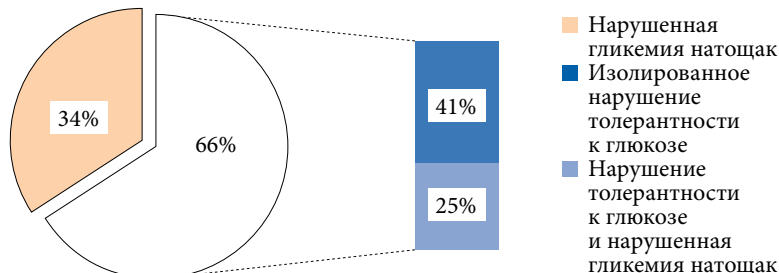


Рис. 2. Структура ранних нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа

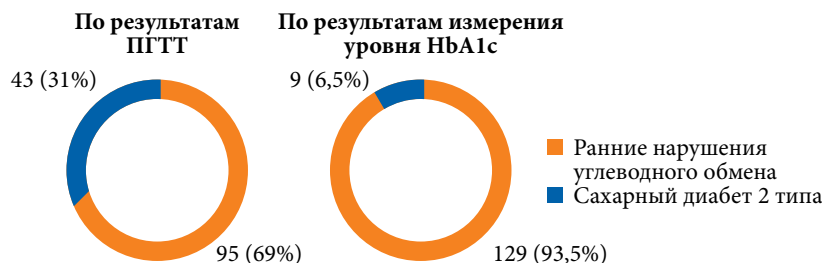


Рис. 3. Количество лиц с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом, выявленных с помощью ПГТТ и измерения уровня HbA1c

у значительной части пациентов с факторами риска развития диабета.

Прогностическая значимость NPV заключается в оценке вероятности отсутствия заболевания при получении отрицательного (нормального) результата теста. Этот показатель определяется как соотношение истинно отрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов и выражается в процентах или в виде десятичной доли [27]. Согласно полученным нами данным, NPV использования HbA1c для диагностики предиабета и впервые выявленного СД 2 типа оказался низким и составил 17% (95% ДИ 6–33). На конгрессе Эндокринологического общества США (Endocrine Society, ENDO) 2019 г. также были представлены результаты исследования, свидетельствующие, что использование HbA1c для диагностики СД 2 типа связано с занижением распространенности заболевания [28].

Таким образом, из представленных нами результатов следует, что пациенты с уровнем HbA1c от 5,7 до 6,4% должны проходить ПГТТ для выявления ранних нарушений углеводного обмена. Кроме того, значение HbA1c, используемое для диагностики впервые выявленного СД 2 типа, должно быть меньше 6,5%. Это согласуется



с выводами других авторов [29–31]. Так, группа ученых из Японии для скрининга СД 2 типа предложила использовать значение HbA1c, равное 6,0% [32], в то время как китайские ученые – 6,3% [33], а австралийская исследовательская группа – 5,5% [34]. Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования для уточнения роли HbA1c в качестве инструмента скрининга ранних нарушений углеводного обмена [31–33]. Исследование Е.А. Шестаковой, посвященное сопоставлению использования ПГТТ и оценки уровня HbA1c для диагностики нарушений углеводного обмена в Российской Федерации, показало несоответствие результатов

этих методов [35]. При уровне HbA1c > 7% частота выявления СД 2 типа была идентична таковой при использовании ПГТТ [35]. Однако при уровне HbA1c < 7% результаты различались. Данная работа также продемонстрировала, что для верификации диагноза требуется именно ПГТТ.

Выводы

Прогностическая ценность отрицательного результата применения HbA1c для выявления ранних нарушений углеводного обмена составила 17%. Это обосновывает необходимость проведения ПГТТ. 🌐

Литература

1. Кочергина И.И. Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 57–62.
2. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes. Geneva: World Health Organization, 2020 // <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1> (дата обращения – 05.02.2025).
3. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002; 5 (4): 8–16.
4. Демидова И.Ю., Боева В.В. Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена. *Фарматека*. 2024; 2: 84–91.
5. Magliano D.J., Boyko E.J. COVID-19 and diabetes. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation, 2021 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581933/#ch4.s2> (дата обращения – 08.02.2025).
6. Fajans S.S., Conn J.W. Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment. *Nat. Treat. Diabetes*. 1965; 84: 641–656.
7. Remein Q.R., Wilkerson H.L. The efficiency of screening tests for diabetes. *J. Chronic. Dis*. 1961; 13: 6–21.
8. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979; 28 (12): 1039–1057.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2011; 14 (3s): 2–72.
10. Herman W.H. Diabetes epidemiology: guiding clinical and public health practice: the Kelly West Award Lecture, 2006. *Diabetes Care*. 2007; 30 (7): 1912–1919.
11. Botas P., Delgado E., Castaño G., et al. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO–1985, ADA–1997 and WHO–1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet. Med*. 2003; 20 (11): 904–908.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2022.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023; 26 (S2): 1–157.
14. Lages M., Barros R., Moreira P., Guarino M.P. Metabolic effects of an oral glucose tolerance test compared to the mixed meal tolerance tests: a narrative review. *Nutrients*. 2022; 14 (10): 2032.
15. Quansah D.Y., Giorgi S.D., Dizes O.L., et al. Reactive hypoglycaemia during the OGTT after gestational diabetes mellitus: metabolic implications and evolution. *Diabet. Med*. 2022; 39 (11): e14920.
16. Conwell L.S., Batch J.A. Oral glucose tolerance test in children and adolescents: positives and pitfalls. *J. Paediatr. Child. Health*. 2004; 40 (11): 620–626.
17. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Панкреатология: развенчанные мифы. *Вестник клуба панкреатологов*. 2020; 3 (48): 38–43.
18. Самбунова Е.В., Силуянова Н.А., Слюсарь Н.М. Анализ использования перорального теста на толерантность к глюкозе в диагностике сахарного диабета и промежуточной гипергликемии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая и лабораторная консультация*. 2012; 3: 72–77.
19. Berezowsky A., Raban O., Aviram A., et al. Abnormal glucose challenge test in absence of oral glucose tolerance test – are there consequences? *J. Obstet. Gynaecol*. 2021; 41 (8): 1216–1219.
20. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (1): 4–11.
21. Ryden L., Standl E., Bartnik M., et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Rev. Esp. Cardiol*. 2007; 60 (5): 1e–64e.
22. Аметов А.С. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2 типа: β-клетка, что с тобой? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022; 11 (4): 8–20.



23. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22 (6): 920–924.
24. Schnell O., Standl E. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease. *Endocr. Pract.* 2006; 12 (Suppl. 1): 16–19.
25. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A., et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002; 25 (5): 829–834.
26. Kumar P.R., Bhansali A., Ravikiran M., et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (6): 2832–2835.
27. Костюк С.А. Валидация молекулярно-биологических методов лабораторной диагностики. *Медицинские новости*. 2012; 4: 16–19.
28. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl. 1): S61–S70.
29. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Plasma glucose concentration and prediction of future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl. 2 (Suppl. 2): S194–S198.
30. Gosmanov A.R., Wan J. Low positive predictive value of hemoglobin A1c for diagnosis of prediabetes in clinical practice. *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348 (3): 191–194.
31. Lim W.Y., Ma S., Heng D., et al. Screening for diabetes with HbA1c: test performance of HbA1c compared to fasting plasma glucose among Chinese, Malay and Indian community residents in Singapore. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 12419.
32. Shimodaira M., Okaniwa Sh., Hanyu N., Nakayama T. Optimal hemoglobin A1c levels for screening of diabetes and prediabetes in the Japanese population. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 932057.
33. Liu Y., Xiao X., Sun Ch., et al. Ideal glycosylated hemoglobin cut-off points for screening diabetes and prediabetes in a Chinese population. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7 (5): 695–702.
34. Lu Z.X., Walker K.Z., O'Dea K., et al. A1C for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care*. 2010; 33 (4): 817–819.
35. Шестакова Е.А. Соответствие критериев диагностики сахарного диабета по результатам перорального глюкозотолерантного теста и уровню гликированного гемоглобина HbA1c. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (1): 36–38.

Role of Glucose Tolerance Test and Assessment of Glycated Hemoglobin in Diagnostics of Early Carbohydrate Metabolism Disorders in People at High Risk of Developing of Type 2 Diabetes Mellitus

F.V. Valeeva, PhD, Prof., T.S. Yilmaz, PhD, Yu.U. Sharipova, PhD, Zh.A. Rodygina, K.B. Khasanova, PhD, Z.R. Alimetova, PhD

Kazan State Medical University

Contact person: Zulfiya R. Alimetova, alzurg@mail.ru

With the invention of glycosylated hemoglobin (HbA1c) as a diagnostic test, the oral glucose tolerance test has become less frequently used in endocrinological practice, but still remains relevant. The use of the oral glucose tolerance test allows diagnosing early carbohydrate metabolism disorders and is much more significant than determining the HbA1c level.

Aim – assess the diagnostic value of determining the level of HbA1c in comparison with oral glucose tolerance test for the detection of early carbohydrate metabolism disorders among individuals with two or more risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The study involved 238 patients with two or more risk factors for type 2 diabetes. All patients underwent an oral glucose tolerance test using 75 g of anhydrous glucose and the level of HbA1c was determined. The statistical analysis of the data obtained during the study was carried out using modern methods of applied statistics (R Foundation for Statistical Computing 4.2.1, Vienna, Austria). Descriptive statistics are presented in the form of absolute and relative frequencies for qualitative variables and medians (1st and 3rd quartiles) for quantitative ones. The Kruskal – Wallis test was used to compare quantitative variables. To assess the predictive value of negative and positive results, the conjugacy matrix construction method was used (table 2 × 2).

Results. According to the results of the oral glucose tolerance test, carbohydrate metabolism disorders were detected in 58% (138) of the study participants, where 18% (43) of patients were diagnosed with diabetes mellitus type 2 for the first time, prediabetes – in 40% (95) people. The diagnosis of newly diagnosed diabetes mellitus type 2 based on the results of the HbA1c level (6.7 ± 0.9%) was established only in 6.5% (9) subjects. In patients with impaired fasting glycemia, according to oral glucose tolerance test, the average HbA1c value was 5.6 (5.3–5.9)%, in those with impaired glucose tolerance – 6.3 (6.0–6.3)%. However, in 17% (7) of patients with type 2 diabetes confirmed by the oral glucose tolerance test, the HbA1c level was in the range from 5.7 to 6.4%. The prognostic value of the negative predictive value of using HbA1c for the diagnosis of prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes turned out to be low – 17% with a 95% confidence interval of 6–33.

Conclusions. The low negative predictive value of HbA1c for detecting early carbohydrate metabolism disorders highlights the importance of performing an oral glucose tolerance test.

Keywords: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, glycosylated hemoglobin, oral glucose tolerance test



Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования

Национальный
медицинский
исследовательский
центр
эндокринологии
им. акад. И.И. Дедова

Оценка эффективности и безопасности препарата Форсиглекс (метформин + ситаглиптин) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования ДУЭТ_01

Е.А. Шестакова, д.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Алексеевна Шестакова, shestakova@tmapo.ru

Для цитирования: Шестакова Е.А. Оценка эффективности и безопасности препарата Форсиглекс (метформин + ситаглиптин) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования ДУЭТ_01. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-14-20

Несмотря на клинические рекомендации, предполагающие раннее начало комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа, в реальной клинической практике пациенты часто ограничены монотерапией метформинном.

В исследовании ДУЭТ_01 оценивались результаты перехода на фиксированную комбинацию метформина и ситаглиптина (препарат Форсиглекс) в условиях реальной клинической практики.

В проспективное наблюдательное исследование были включены 1173 пациента с сахарным диабетом 2 типа (средний возраст – 57 лет, 44,3% мужчин), ранее получавших либо только диетотерапию (45,8%), либо монотерапию метформинном (54,2%). Назначение комбинированного препарата в дозе 850 мг + 50 мг или 1000 мг + 50 мг привело к статистически значимому улучшению гликемического контроля. Так, доля пациентов, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина, увеличилась с 6,5 до 64,6% ($p < 0,001$). Наряду со снижением уровня глюкозы у пациентов отмечено уменьшение массы тела и индекса массы тела ($p < 0,001$). Терапия характеризовалась низким риском развития гипогликемий (зарегистрировано всего пять эпизодов) и хорошей переносимостью, что обеспечило высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, ситаглиптин, эффективность, реальная клиническая практика

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа приобрела масштабы мировой эпидемии, при этом темпы ее роста не снижаются. За последние 20 лет количество больных СД 2 типа в мире увеличилось в три раза. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост заболеваемости СД 2 типа. Согласно данным ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», на 1 января 2025 г. общее количество больных диабетом составило 5 463 982 человека, или 3,5% населения РФ, из них 5 046 037 (92,4%) с СД 2 типа. Однако реальное их число гораздо больше [1].

Согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования NATION, в 54% случаев СД 2 типа остается недиагностированным [2].

Основной причиной инвалидизации и смерти больных СД 2 типа являются поздние осложнения. Существенную роль в развитии и прогрессировании поздних осложнений играет гликемический контроль. Именно поэтому в клинических рекомендациях отмечается необходимость достижения индивидуальных целевых значений гликемии независимо от длительности заболевания [1].

У большинства пациентов с СД 2 типа метформин может быть использован для инициации медикаментозной терапии и далее на всем протяжении лечения,



в том числе в составе любой комбинации сахароснижающих средств. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c), превышающем целевого менее чем на 1,0%, лечение можно начать с монотерапии или комбинации двух препаратов. Однако при уровне HbA1c выше целевого на 1,0–2,5% сразу рекомендуется комбинация препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза СД 2 типа [1].

Комбинированная терапия в дебюте СД 2 типа имеет ряд преимуществ. С одной стороны, она способствует долгосрочному удержанию гликемического контроля, снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений. С другой – стартовая комбинированная терапия метформином и ингибитором дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) обеспечивает сохранение инсулин-секреторной функции [1]. Исследование VERIFY стало первым крупным рандомизированным исследованием, в котором были показаны преимущества раннего назначения комбинации метформином и иДПП-4 по сравнению со стандартной пошаговой терапией [3]. Было установлено, что такая стратегия в течение пяти лет обеспечивает почти двукратное снижение риска терапевтической неудачи (уровень HbA1c $\geq 7\%$) по сравнению с последовательным применением метформином и иДПП-4. В отсутствие достижения индивидуальных целевых значений HbA1c интенсификация сахароснижающей терапии должна проводиться не позднее чем через шесть месяцев. У лиц с низким риском развития гипогликемий лечение целесообразно интенсифицировать не позднее трех месяцев. Для большинства взрослых больных целевой уровень HbA1c составляет менее 7,0% (с индивидуализацией в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, коморбидности и риска гипогликемий) [1]. Однако в РФ велика доля пациентов, не достигающих адекватного гликемического контроля. Более чем у 20% имеет место уровень HbA1c 8% и более, примерно у 38% – от 7,0 до 7,9% [4]. Одна из причин недостижения целевых значений гликемии – терапевтическая инертность, при которой своевременно не проводится интенсификация сахароснижающей терапии [5]. Терапевтическая инертность при лечении СД 2 типа сопряжена с существенным экономическим бременем. Так, задержка интенсификации терапии при сохранении HbA1c на уровне 9% (при целевом уровне менее 7%) ассоциирована со снижением ожидаемой продолжительности жизни, увеличением риска развития осложнений (относительный риск 1,96 при 95%-ном доверительном интервале 1,72–2,22), а также с существенными прямыми и косвенными затратами [6, 7].

Необходимо отметить, что в России сохраняется тенденция назначать в дебюте заболевания монотерапию метформином. В течение первого и второго года монотерапию получают 56% пациентов, два препарата – 31%, три препарата и более – 2% больных. Доля комбинированной терапии увеличивается с длительностью СД 2 типа [8]. Использование фиксированных комбинаций таблетированных препаратов упрощает соблюдение рекомендаций

по режиму лечения, а также способствует повышению приверженности ему. Наличие фиксированной комбинации метформином и ситаглиптином (препарата Форсиглекс) в дозах 850 мг + 50 мг и 1000 мг + 50 мг обеспечивает суточную дозу активных веществ всего в двух таблетках.

Цель исследования

Целью исследования стала оценка эффективности, переносимости и приверженности терапии при использовании фиксированной комбинации метформином и ситаглиптином (препарата Форсиглекс) у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Исследование ДУЭТ_01 представляет собой проспективное многоцентровое наблюдательное исследование клинического эффекта препарата Форсиглекс, получаемого в виде ранней комбинированной терапии (назначение пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, ранее не получавшим пероральных сахароснижающих препаратов) или в виде препарата второй линии (назначение пациентам, ранее получавшим метформин) в условиях реальной клинической практики.

Все включенные в исследование пациенты должны были посетить исследовательский центр два раза: визит 1 – стартовый, визит 2 – финальный. Финальный визит был запланирован через 90 ± 10 дней.

В соответствии с клиническими рекомендациями и рутинной клинической практикой пациенты заполняли дневники самоконтроля для учета принятых доз препарата и эпизодов гипогликемии.

Исследование было проведено согласно принципам Хельсинкской декларации и одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

Критерии включения в исследование:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ наличие СД 2 типа, установленного не более чем за семь лет до включения в исследование;
- ✓ предшествующая терапия: диетотерапия без применения сахароснижающих препаратов/монотерапия метформином, отмененная не менее чем за семь дней до включения в исследование и перевода на комбинированную терапию/терапия препаратом Форсиглекс в дозе 1000 мг + 50 мг или 850 мг + 50 мг, назначенная в период от 7 до 30 дней до включения в исследование;
- ✓ уровень глюкозы плазмы натощак более 6,1 ммоль/л или уровень HbA1c более 7,0%;
- ✓ готовность и способность подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- ✓ наличие СД 1 типа;
- ✓ наличие хронической болезни почек четвертой и пятой стадий;
- ✓ повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;



- ✓ период беременности и лактации;
- ✓ госпитализация по поводу диабетического кетоацидоза в период скрининга;
- ✓ прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина и Форсиглекса.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	57 [50; 64]
Пол (мужской) (абс. (%))	519 (44,3)
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	31,6 [29,1; 35,0]
Окружность талии, см (Me [Q1; Q3])	101 [93; 110]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	130 [125; 140]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	80 [80; 90]
Частота сердечных сокращений, уд/мин (Me [Q1; Q3])	75 [70; 78]
Статус курения (не курят) (абс. (%))	873 (74,4)
Употребление алкоголя (не употребляют) (абс. (%))	699 (59,6)
Ишемическая болезнь сердца (абс. (%))	133 (11,3)
Артериальная гипертензия (абс. (%))	970 (82,7)
Острый коронарный синдром в анамнезе (абс. (%))	7 (0,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (абс. (%))	30 (2,6)
Диабетическая ретинопатия (абс. (%))	74 (6,3)
Диабетическая нефропатия (абс. (%))	30 (2,6)
Диабетическая нейропатия (абс. (%))	224 (19,1)

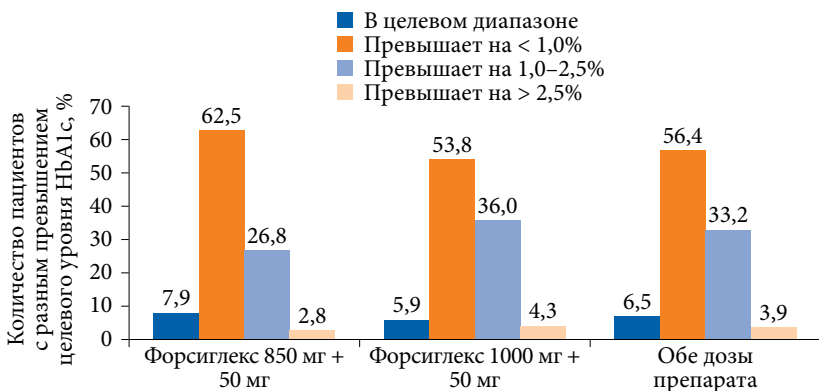


Рис. 1. Количество пациентов с отклонениями от целевого уровня HbA1c на визите 1

Таблица 2. Сопутствующая терапия у пациентов, включенных в исследование (абс. (%))

Группа препаратов	Значение
Бета-блокаторы	364 (31,0)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	405 (34,5)
Блокаторы рецепторов ангиотензина	276 (23,5)
Блокаторы кальциевых каналов	118 (10,1)
Диуретики	235 (20,0)
Статины	303 (25,8)
Антитромботические препараты	48 (4,1)
Другие группы препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	41 (3,5)
Терапия других сопутствующих заболеваний	193 (16,5)

Оценивали демографические и антропометрические параметры (возраст, пол, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)), анамнез СД 2 типа, наличие сопутствующих состояний и терапию, уровень HbA1c.

В качестве первичной конечной точки исследования выбрана доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c к 90 ± 10-му дню лечения. Вторичные конечные точки – среднее изменение уровня HbA1c к 90 ± 10-му дню (абсолютная разница), среднее изменение уровня глюкозы плазмы к 90 ± 10-му дню (% от исходного), среднее изменение массы тела к 90 ± 10-му дню (% от исходного), среднее изменение окружности талии к 90 ± 10-му дню (% от исходного), среднее изменение значений ИМТ к 90 ± 10-му дню (% от исходного), приверженность лечению.

Безопасность лечения оценивали по частоте эпизодов гипогликемии и развития нежелательных явлений (НЯ).

Для обработки данных использовали методы описательной статистики в виде медианы (Me), а также верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3). Проверку выборок на нормальность распределения выполняли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (абс. (%)). Сравнение выборок проводилось с применением t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни и критерия Уилкоксона. Анализ различия частот признаков в независимых группах проводился с использованием χ^2 Пирсона.

Результаты

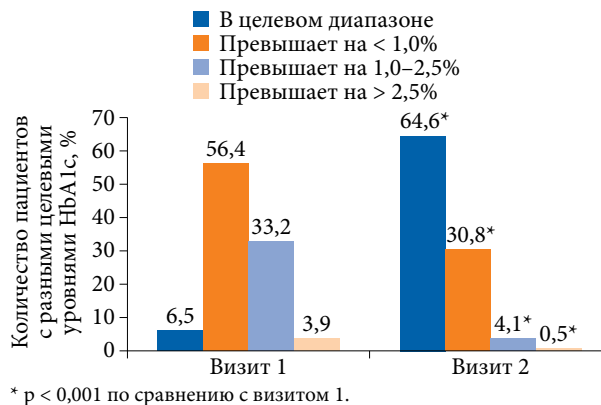
В исследование были включены 1173 пациента. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. До включения в исследование не получали сахароснижающую терапию 537 (45,8%) пациентов, получали монотерапию метформинном 636 (54,2%). Перед включением в исследование фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина (препарат Форсиглекс) в дозе 850 мг + 50 мг была назначена 354 (30,2%) больным, в дозе 1000 мг + 50 мг – 819 (69,8%). За время исследования 40 пациентам, получавшим на визите 1 Форсиглекс в дозе 850 мг + 50 мг, его доза была увеличена до 1000 мг + 50 мг, поэтому на визите 2 количество принимавших ту или иную дозу препарата изменилось – 26,8% и 73,2% соответственно.

Индивидуальный целевой уровень HbA1c в диапазонах ≤ 6,5%, ≤ 7%, ≤ 7,5% и ≤ 8% устанавливался лечащими врачами на визите 1. Распределение пациентов, находившихся в целевом диапазоне или диапазоне, превышающем таковой на 1,0%, 1,0–2,5% или более чем на 2,5%, представлено на рис. 1.

Сопутствующую терапию, преимущественно по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, получали 874 (74,5%) пациента. Сведения о терапии, получаемой на момент включения в исследование, представлены в табл. 2.

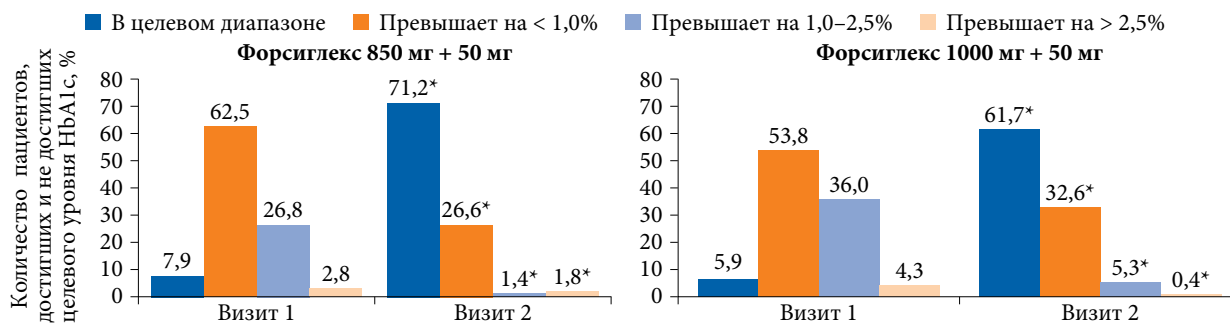


Исходно только у 6,5% пациентов уровень HbA1c был в пределах целевого диапазона. В ходе исследования отмечался статистически значимый прирост этого показателя в общей когорте – до 64,6% (рис. 2). Во всех подгруппах также увеличивалась доля лиц, достигших целевого значения HbA1c (рис. 3 и 4). В общей когорте пациентов, а также в подгруппах зафиксировано статистически значимое снижение абсолютного уровня HbA1c (рис. 5, табл. 3). Изменение уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела, ИМТ, окружности талии на фоне проводившейся терапии представлено в табл. 4. Как в общей когорте, так и во всех подгруппах вне зависимости от исходной терапии и дозы препарата Форсиглекс отмечалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела и ИМТ, а также уменьшение окружности талии.



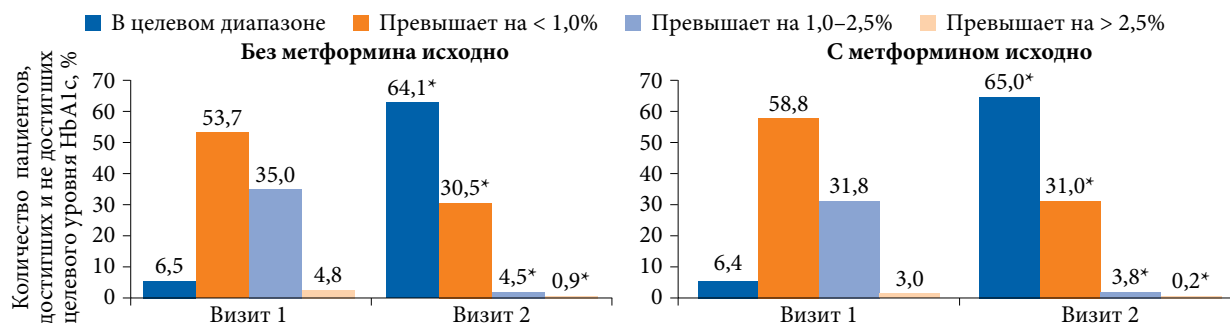
* p < 0,001 по сравнению с визитом 1.

Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от достижения индивидуального целевого уровня HbA1c на визите 2 независимо от дозы препарата Форсиглекс (общая когорта)



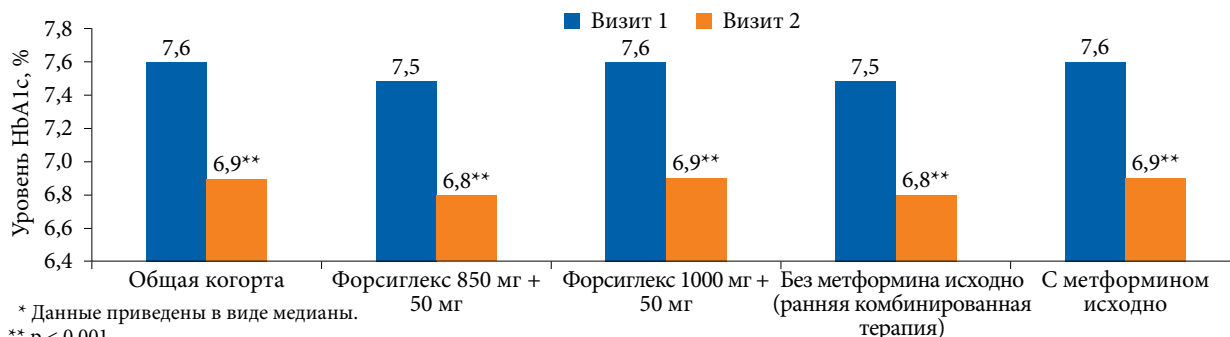
* p < 0,001 по сравнению с визитом 1.

Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от достижения индивидуального целевого уровня HbA1c на визите 2 при использовании разных доз препарата Форсиглекс



* p < 0,001 по сравнению с визитом 1.

Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от достижения индивидуального целевого уровня HbA1c на визите 2 с учетом наличия/отсутствия исходной терапии метформином



* Данные приведены в виде медианы.

** p < 0,001.

Рис. 5. Динамика уровня HbA1c в общей когорте и разных подгруппах пациентов*



Таблица 3. Динамика уровня HbA1c в общей когорте и разных подгруппах пациентов, % (Me [Q1; Q3])

Группа пациентов	Визит 1	Визит 2	p
Общая когорта	7,6 [7,2; 8,0]	6,9 [6,5; 7,3]	0,001
Популяция на терапии метформином	7,6 [7,2; 8,0]	6,9 [6,6; 7,4]	0,001
Популяция без терапии метформином (ранняя комбинированная терапия)	7,5 [7,1; 8,0]	6,8 [6,5; 7,2]	0,001
Популяция Форсиглекса 850 мг + 50 мг	7,5 [7,1; 7,9]	6,8 [6,5; 7,1]	0,001
Популяция Форсиглекса 1000 мг + 50 мг	7,6 [7,3; 8,1]	6,9 [6,6; 7,3]	0,001

Таблица 4. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела, ИМТ, окружности талии в общей когорте и разных подгруппах пациентов (Me [Q1; Q3])

Показатель	Визит 1	Визит 2	p
Общая когорта пациентов			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,9 [7,3; 8,8]	6,7 [6,2; 7,1]	0,001
Масса тела, кг	90 [81; 100]	88 [79; 98]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6 [29,1; 35,0]	30,8 [28,3; 34,0]	0,001
Окружность талии, см	101 [93; 110]	99 [91; 108]	0,001
Популяция на терапии метформином			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,9 [7,3; 8,8]	6,8 [6,2; 7,1]	0,001
Масса тела, кг	89 [80; 100]	87 [79; 98]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	32,0 [29,3; 35,0]	30,9 [28,4; 34,1]	0,001
Окружность талии, см	101 [94; 110]	99 [92; 108]	0,001
Популяция без терапии метформином (ранняя комбинированная терапия)			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,0 [7,2; 8,8]	6,6 [6,1; 7,0]	0,001
Масса тела, кг	91 [82; 102]	89 [80; 99]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	31,3 [29,0; 35,0]	30,6 [28,1; 33,7]	0,001
Окружность талии, см	102 [92; 110]	99 [90; 108]	0,001
Популяция Форсиглекса 850 мг + 50 мг			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,7 [7,0; 8,5]	6,5 [6,1; 7,0]	0,007
Масса тела, кг	85 [76; 96]	84 [76; 93]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	30,2 [27,7; 33,7]	29,6 [27,1; 32,4]	0,001
Окружность талии, см	98 [90; 105]	95 [88; 103]	0,001
Популяция Форсиглекса 1000 мг + 50 мг			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,0 [7,4; 8,9]	6,8 [6,2; 7,1]	0,007
Масса тела, кг	92 [83; 102]	90 [80; 100]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1 [29,7; 35,3]	31,2 [29,0; 34,4]	0,001
Окружность талии, см	103 [95; 112]	100 [93; 109]	0,001

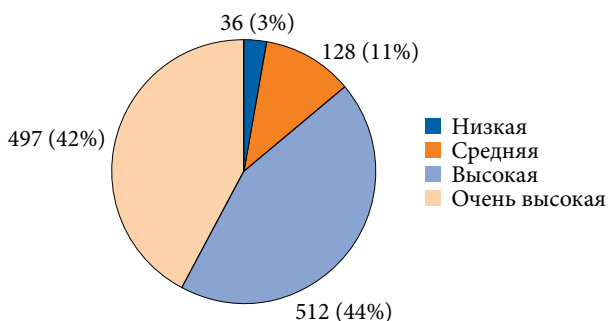


Рис. 6. Распределение пациентов по степени приверженности терапии препаратом Форсиглекс

За время исследования было зафиксировано пять эпизодов гипогликемии: один – в группе Форсиглекса 850 мг + 50 мг, четыре – в группе Форсиглекса 1000 мг + 50 мг. Наблюдалось также 16 НЯ, 3 НЯ – на визите 1, 13 НЯ – на визите 2. Серьезных НЯ зарегистрировано не было. Нежелательные явления преимущественно были представлены жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, метеоризм, диарея, запор, боль в верхней части живота). В двух случаях был отмечен кожный зуд.

За время исследования имели место 49 незапланированных визитов.

На рисунке 6 представлено распределение пациентов по степени приверженности терапии препаратом Форсиглекс. Большинство участников исследования сообщали об отсутствии нарушений режима терапии или редких ее пропусках (менее одного раза в неделю). Приверженность терапии оценивали как низкую при нарушении режима более двух раз в неделю, как среднюю при нарушении режима один-два раза в неделю, как высокую при нарушении режима менее одного раза в неделю, как очень высокую при отсутствии нарушений.

Обсуждение

В наблюдательное исследование ДУЭТ_01 включали пациентов с непродолжительным (менее семи лет) анамнезом СД 2 типа. Исходно 45,8% не получали ранее сахароснижающую терапию. Таким образом, у этих больных назначение фиксированной комбинации метформина и ситаглиптина (препарата Форсиглекс) отражало стратегию ранней комбинированной терапии. Монотерапию



метформин в анамнезе получали 54,2% пациентов, назначение этим пациентам препарата Форсиглекс представляло режим постепенной интенсификации терапии.

Исходно из 1173 включенных в исследование пациентов уровень HbA1c в пределах целевых значений имел место только у 6,5%. За три месяца приема препарата Форсиглекс в общей когорте количество больных с целевым значением HbA1c увеличилось до 64,6%. В подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от исходной терапии (с или без метформина) или от дозы получаемого препарата Форсиглекс (850 мг + 50 мг/1000 мг + 50 мг), также отмечалась высокая частота достижения целевых значений HbA1c (от 61,7 до 71,2%), что позволяет сделать вывод о высокой клинической эффективности данной фиксированной комбинации. Абсолютное снижение уровня HbA1c в общей когорте пациентов составило 0,7%.

Помимо HbA1c в исследовании ДУЭТ_01 оценивалась динамика уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела, ИМТ и окружности талии. На фоне проводимой терапии статистически значимо снизились значения глюкозы плазмы натощак, массы тела, ИМТ и окружности талии как в общей популяции пациентов, так и в анализируемых подгруппах. Гипогликемии, а также другие НЯ были единичными. Препарат Форсиглекс хорошо переносился пациентами, что позволяло сохранить высокую приверженность терапии.

Результаты наблюдательного исследования ДУЭТ_01 сопоставимы с данными российских и международных исследований. Исследование «Диа-Да» также было посвящено оценке эффективности и безопасности применения ситаглиптина в комбинации с метформин в РФ [9]. В исследование были включены 923 пациента с СД 2 типа, находившиеся на диетотерапии или монотерапии метформин. Длительность заболевания в среднем составляла 4,5 года. Через шесть месяцев лечения комбинацией ситаглиптина и метформина целевой гликемии (уровень HbA1c менее 7,0%) достиг 71% пациентов при низкой частоте гипогликемических эпизодов (1,2%), других побочных явлений (0,5%) и высокой удовлетворенности терапией. Авторы исследования сделали вывод, что назначение комбинации ситаглиптина и метформина пациентам с СД 2 типа, получающим диетотерапию, или пациентам, не компенсированным на фоне монотерапии метформин, эффективно в снижении гликемии, достижении целевых показателей HbA1c, а также способствует снижению веса и практически не вызывает развития гипогликемий.

Результаты исследований, посвященных оценке раннего назначения иДПП-4 с метформин, легли в основу клинических рекомендаций о целесообразности применения комбинированной терапии уже в дебюте СД 2 типа [1, 10]. Важным фактором, определяющим необходимость раннего

назначения комбинации иДПП-4 с метформин, является возможность обеспечить долгосрочный контроль гликемии и сохранению функции β -клеток, что способствует снижению риска развития осложнений СД, а также отсрочке начала инсулинотерапии.

В реальной клинической практике предпочтение в качестве второй линии терапии после метформина по-прежнему отдается производным сульфонилмочевины (ПСМ), хотя за последнее десятилетие доля получающих такую двойную комбинацию значимо снизилась [4]. Сравнение эффективности и безопасности комбинаций «иДПП-4 + метформин» и «ПСМ + метформин» проводилось в ряде работ, в частности в исследовании R. Arechavaleta и соавт. [11]. В данной работе 879 пациентам с СД 2 типа, получавшим монотерапию метформин, была проведена интенсификация терапии иДПП-4 или ПСМ. Добавление ситаглиптина или глимепирида к метформину приводило к сопоставимому улучшению контроля гликемии через 30 недель. В отличие от применения глимепирида терапия ситаглиптином была связана с более низким риском развития гипогликемий (22 против 7% случаев), а также приводила к снижению массы тела (-0,8 против +1,2 кг). Как следствие, комбинация иДПП-4 с метформин предпочтительна в дебюте СД 2 типа в силу лучшего профиля безопасности и не меньшей эффективности.

Полученные в исследовании ДУЭТ_01 результаты свидетельствуют, что применение фиксированной комбинации метформина и ситаглиптина (препарата Форсиглекс) в условиях рутинной клинической практики сопровождается значимым улучшением параметров гликемического контроля и увеличением доли пациентов, достигающих индивидуальных целевых значений HbA1c. Терапия характеризуется благоприятным профилем безопасности, включая низкую частоту гипогликемических эпизодов, а также нейтральностью в отношении влияния на массу тела. Использование фиксированной комбинации может способствовать оптимизации схемы фармакотерапии и потенциальному повышению приверженности пациентов лечению.

Ценность исследования заключается в получении данных реальной клинической практики в отношении российской популяции пациентов с СД 2 типа, что дополняет результаты рандомизированных клинических исследований.

К ограничениям исследования следует отнести его наблюдательный дизайн, отсутствие рандомизации и контрольной группы, а также относительно ограниченную продолжительность наблюдения, что не позволяет в полной мере оценить причинно-следственные связи и долгосрочные клинические исходы терапии. В то же время проведение исследования в условиях реальной клинической практики и включение гетерогенной популяции пациентов повышают воспроизводимость полученных результатов.



Заключение

Согласно результатам исследования ДУЭТ_01, назначение комбинированного препарата Форсиглекс в дозах 850 мг + 50 мг и 1000 мг + 50 мг пациентам с СД 2 типа, ранее не получавшим терапию или находившимся на монотерапии метформином, способствовало статистически значимому увеличению доли достигших целевого уровня HbA1c.

Терапия препаратом Форсиглекс также ассоциировалась со снижением уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела, ИМТ и окружности талии. Препарат Форсиглекс хорошо переносился, не вызывал развития серьезных НЯ, что позволило сохранить высокую приверженность терапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. М., 2025.
2. 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.
3. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394 (10208): 1519–1529.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. Сахарный диабет. 2025; 28 (1): 4–17.
5. Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (2): 427–437.
6. Ali S.N., Dang-Tan T., Valentine W.J., Hansen B.B. Evaluation of the clinical and economic burden of poor glycemic control associated with therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes in the United States. Adv. Ther. 2020; 37 (2): 869–882.
7. Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y., et al. The Legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging study). Diabetes Care. 2019; 42 (3): 416–426.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. 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.
9. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да». Сахарный диабет. 2010; 13 (3): 57–60.
10. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025; 48 (Suppl. 1).
11. Arechavaleta R., Seck T., Chen Y., et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab. 2011; 13 (2): 160–168.

Evaluation of the Efficacy and Safety of Forsiglex (Metformin + Sitagliptin) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-World Clinical Practice: Results of the Multicenter Observational Study DUET_01

E.A. Shestakova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
National Medical Research Centre for Endocrinology named after academician I.I. Dedov

Contact person: Ekaterina A. Shestakova, shestakova@rmapo.ru

In current clinical practice, patients with type 2 diabetes mellitus often remain on metformin monotherapy despite guidelines recommending earlier combination therapy.

The DUET_01 study evaluated the results of switching to a fixed combination of metformin and sitagliptin (drug Forsiglex) in real clinical practice. This prospective, multicenter observational study enrolled 1173 patients with type 2 diabetes mellitus (median age 57 years; 44.3% male) who had previously received either diet therapy alone (45.8%) or metformin monotherapy (54.2%). Administration of the combined drug in doses of 850 mg + 50 mg or 1000 mg + 50 mg resulted in a statistically significant improvement in glycemic control. After treatment, the proportion of patients achieving target glycated hemoglobin levels significantly increased from 6.5 to 64.6% ($p < 0.001$), with significant reductions in fasting plasma glucose, body weight, and body mass index ($p < 0.001$). The therapy was characterized by a low risk of hypoglycemia (only five episodes were recorded) and good tolerability, which ensured high adherence to treatment.

Keywords: diabetes mellitus type 2, metformin, sitagliptin, efficacy, real-world clinical practice

Форсиглекс

метформин + ситаглиптин



УВЕРЕННЫЙ СТАРТ ТЕРАПИИ СД2 ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОГО КОНТРОЛЯ И ЗАЩИТЫ В-КЛЕТОК

Форсиглекс — доступный*
современный препарат для
уверенного старта терапии
сахарного диабета 2-го
типа, обеспечивающий
долгосрочный контроль
гликемии и защиту
В-клеток¹⁻⁴

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИТАГЛИПТИНОМ И МЕТФОРМИНОМ — ЭТО:

- КОНТРОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У БОЛЬШЕГО ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ^{1,2}
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ СТАБИЛЬНЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ^{3,4}
- УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ В-КЛЕТОК И СНИЖЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}
- ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА⁵
- УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ⁶



Краткая инструкция
по медицинскому применению
лекарственного препарата
Форсиглекс



РИМ-2025-1101

*Форсиглекс остается самым доступным препаратом из пяти, наиболее часто назначаемых фиксированных комбинаций иДПП-4 и метформина (особенно при покупке наборов из двух или трех упаковок на Аптека, ru: <https://apteka.ru>, дата обращения 10.12.2025).

1. Reasner C, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jul;13(7):644-52. 2. Goldstein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87. 3. Williams-Herman D, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(5):442-451. 4. Ku E.J, et al. Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice: COSMIC study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129477. 5. Campbell SA, et al. Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med*. 2020 Oct;37(10):1715-1722. 6. Листок-вкладыш-информация для пациента по медицинскому применению лекарственного препарата Форсиглекс, ЛП-№(001737)-(PF-RU) от 26.01.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



¹ Нижегородская
областная
клиническая больница
им. Н.А. Семашко

² Приволжский
исследовательский
медицинский
университет

Возможности персонифицированной патогенетической фармакотерапии коморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции однонуклеотидного полиморфизма плеiotропных генов

О.В. Занозина, д.м.н., проф.^{1,2}, С.А. Суханов², Ю.А. Сорокина, к.б.н.²

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Занозина О.В., Суханов С.А., Сорокина Ю.А. Возможности персонифицированной патогенетической фармакотерапии коморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции однонуклеотидного полиморфизма плеiotропных генов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-22-26

Сахарный диабет 2 типа может служить моделью коморбидности. В общей структуре коморбидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладают заболевания сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, а также мочеполовой системы. Пандемия COVID-19 и постковидный период стали триггерами не только проявления коморбидности сахарного диабета, но и коррекции подходов к управлению заболеванием. Известно, что у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа постковидный синдром более продолжителен по времени и непредсказуем по течению. В настоящее время у пациентов с хроническим COVID показана эффективность использования болезнь-модифицирующих препаратов. Полученные авторами данные подтверждают генетическую составляющую сохраняющихся системных процессов у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции с формированием хронического COVID: хронического воспаления, дисгликемических, дислипидемических и тромбофилических нарушений, что, возможно, будет полезным в разработке алгоритмов персонифицированной терапии с целью предотвращения полипрагмазии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, коморбидность, коронавирусная инфекция, постковидный синдром

Введение

Под коморбидностью понимается наличие у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных этиопатогенетически или совпадающих по времени [1]. С коморбидной патологией практически всегда сопряжен сахарный диабет (СД) 2 типа. С учетом множественных метаболических нарушений, присутствующих у СД 2 типа, считается, его можно рассматривать в качестве модели коморбидности. Так, из-за тесной

связи с атеросклерозом СД 2 типа признан самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. К проатерогенным метаболическим расстройствам помимо гипергликемии относятся абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия [2]. При СД 2 типа значительно повышается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Установлено, что относительный риск (ОР) развития ишемической болезни сердца у больных диабетом возрастает в 2 раза, коронарной смерти –



в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда – в 1,82 раза, ишемического инсульта – в 2,27 раза [3]. Указывается также на связь сахарного диабета с сердечной недостаточностью [4].

В общей структуре коморбидности у пациентов с СД 2 типа преобладают заболевания сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, а также мочеполовой системы. При этом с возрастом средний уровень коморбидности, оцениваемый по CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индексу Каплана – Фейнштейна и индексу Чарлсон, увеличивается. С.П. Мелихова и соавт. исследовали пациентов с СД 2 типа, средний возраст которых составлял $65,82 \pm 9,24$ года, при этом чуть больше половины исследуемых были женщины (средний возраст – $66,34 \pm 8,53$ года). Наибольшие средние показатели индекса коморбидности отмечены в группе женщин старше 60 лет, при этом у 76% пациентов имели место риск летального исхода в течение года (85%) и неблагоприятный прогноз в отношении десятилетней выживаемости (меньше 21%) [5]. О преобладании сердечно-сосудистых заболеваний сообщалось и в работе Е.А. Зобовой и соавт. [6]. Установлено, что у 93% пациентов с СД 2 типа среднее значение индекса Чарлсон составило 6,1 балла [6]. Согласно данным, приведенным И.В. Мадяновым, значения индекса коморбидности положительно коррелировали с длительностью СД 2 типа и максимальными значениями артериального давления [7]. Увеличение индекса коморбидности было связано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), приверженности лечению, а также с возрастанием сосудистого риска и риска развития гипогликемии [7].

Пандемия COVID-19 стала триггером не только проявления коморбидности сахарного диабета, но и коррекции подходов к управлению данным заболеванием [8]. В работе Н.А. Чулаковой и соавт. отмечено, что частота неблагоприятных исходов статистически значимо ассоциировалась с количеством сопутствующих заболеваний и значениями индекса Чарлсон [9]. Среди больных, экстренно госпитализированных по поводу COVID-19 и набравших более пяти баллов при расчете индекса Чарлсон, смертность составляла 73,9%, медиана смертности – $9,0 \pm 0,4$ койко-дня [9]. Риск госпитализации или смерти от COVID-19 зависит от характера мультиморбидности. У мужчин 65–79 лет из шести паттернов мультиморбидности единственным связанным с повышенным риском госпитализации или летального исхода от COVID оказался кардиометаболический паттерн (OP 1,8), включавший ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и диабет [10].

После перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов развивается постковидный синдром, по поводу которого по-прежнему ведутся оживленные дискуссии.

Факторами риска формирования постковидного синдрома признаны возраст пациента, пол, индекс массы тела, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний, включая тревожность и/или

депрессию, астму, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких, диабет, иммуносупрессию и ишемическую болезнь сердца, предыдущая госпитализация или поступление в отделение интенсивной терапии по поводу COVID-19, а также статус вакцинации против COVID-19 [11]. Гипертония, диабет, злокачественные новообразования, иммуносупрессия (низкое соотношение $V/CD4^+$ -клеток) и отсутствие вакцинации считаются независимыми факторами риска персистенции SARS-CoV-2. Интеграция этих факторов в клиническую стратификацию риска может оптимизировать подходы к ведению больных, входящих в группу высокого риска [12].

Известно, что у коморбидных пациентов с СД 2 типа течение постковидного синдрома более продолжительное по времени и непредсказуемое по характеру [13–15] и зависит от штамма вируса [15].

В проведенном сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова исследовании было показано значимое снижение СКФ при относительно стабильных показателях гликемического контроля до и после COVID-19. Так, после перенесенного COVID-19 у пациентов с СД 2 типа частота развития всех сосудистых осложнений возросла на 13,2%, в то время как частота развития хронической болезни почек – на 59,1%, то есть в 5,6 раза. Был сделан вывод, что почки можно рассматривать в качестве основного органа – мишени COVID-19 у лиц с СД [16].

В настоящее время терапия коморбидных больных с СД 2 типа предполагает воздействие на общие патогенетические звенья [17–19].

С учетом общих патогенетических механизмов указанных выше коморбидных состояний и новой коронавирусной инфекции целесообразно использовать полученные данные для выбора оптимальной стратегии ведения таких пациентов (рис. 1) [20].

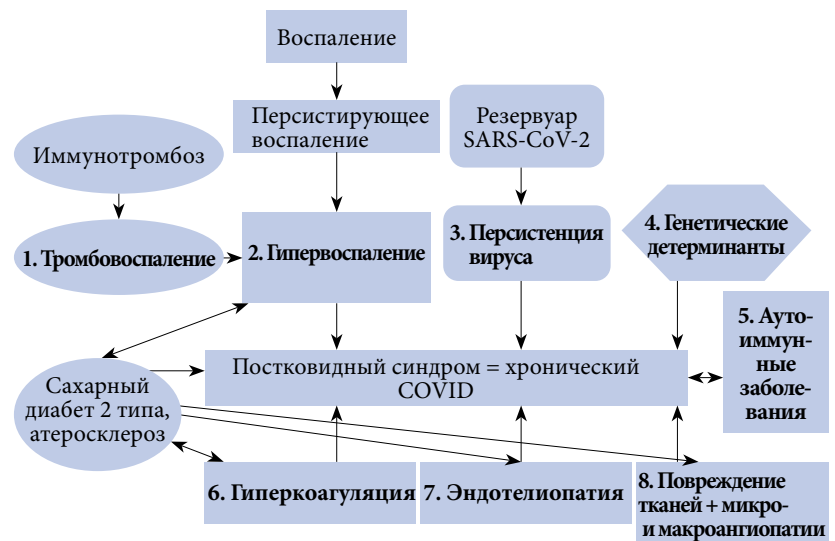


Рис. 1. Возможные механизмы развития и манифестации постковидного синдрома (адаптировано из [20])



В настоящее время обнаружена связь множества генетических полиморфизмов с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [21]. Кроме того, оцениваются генетические аспекты разных фенотипов СД 2 типа, в том числе у пожилых пациентов, с развитием саркопенического ожирения и потерей мышечной массы. Так, у пациентов с СД 2 типа были установлены восемь генов, пригодных для лекарственной терапии. Речь, в частности, идет о генах ABO, AOC1, FTO, GSKR, MTOR, POLK, PPARG и APEH, при этом гены MTOR и PPARG отнесены к категории клинически значимых. Генетические связи между СД 2 типа и потерей мышечной массы и силы указывают на мишени лекарственных препаратов с плейотропным воздействием на обе эти связанные со старением проблемы [22]. Целесообразность применения метформина у больных СД 2 типа с позиций фармакогенетики была обоснована российскими исследователями [23, 24]. Позднее зарубежные авторы оценили данный препарат с этой же позиции у лиц с новой коронавирусной инфекцией [18].

В настоящее время к таким потенциальным препаратам – эндотелиопротекторам относят ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2)

и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) с учетом их аддитивного эффекта (рис. 2) [25].

Препараты, сегодня находящиеся в арсенале терапевта и эндокринолога, обладают максимальным количеством плейотропных свойств, в частности эндотелиопротективным и противовоспалительным, то есть влияют на все звенья патогенеза коморбидных заболеваний. Такая терапия является спасательным кругом для коморбидных пациентов с СД 2 типа, особенно с постковидным синдромом [26]. Следует отметить, что данные препараты положительно влияют и на кишечную микробиоту, что очень важно для лиц с СД 2 типа [27].

В настоящее время оцениваются возможности персонализированной терапии с позиции генетики, эпигенетики, фармакогенетики, в том числе у пациентов с СД 2 типа и хроническим COVID.

Цель исследования

Цель настоящего исследования – определить генетический портрет коморбидного пациента с СД 2 типа путем оценки ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов плейотропных генов и возможность приоритетного применения болезнь-модифицирующей терапии.

Материал и методы

Генетический анализ на содержание нескольких однонуклеотидных полиморфизмов плейотропных генов был проведен 105 пациентам, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию не менее трех и не более 15 месяцев до госпитализации и находились на обследовании в эндокринологическом отделении Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»). Начало набора в группу исследования – октябрь 2021 г., конец набора – март 2022 г.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (протокол заседания № 8 от 30.09.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст больных составил 59 лет, уровень гликированного гемоглобина – 8,5%, индекс Чарлсон – пять баллов.

Наряду с общеклиническими методиками всем пациентам было проведено генетическое тестирование плейотропных генов, представленных в таблице.

Распределение генотипов и аллелей сравнивали с базой данных 1000 Genomes (503 образца, европейская популяция), используя такие электронные ресурсы, как National Institutes of Health (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>), Ensembl (<https://www.ensembl.org>), GeneCards (<https://www.genecards.org>).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Для анализа использовали образцы ДНК,

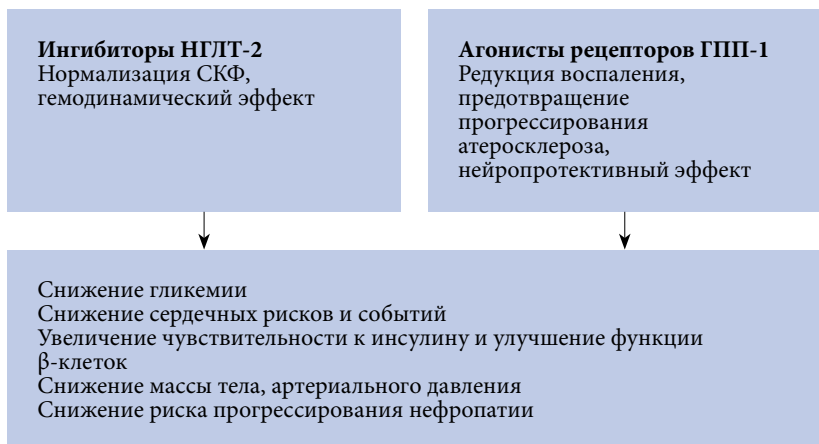


Рис. 2. Эффекты инновационных сахароснижающих препаратов (адаптировано из [25])

Исследованные однонуклеотидные полиморфизмы плейотропных генов

№	Ген	SNP ID	Замена
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с функцией поджелудочной железы, воспалением, дислипидемией</i>			
1	FABP2	rs1799883	Ala54>Thr
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</i>			
1	AGTR1	rs5186	1166A>C
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией</i>			
1	NOS3	rs2070744	786C>T
2	EDN	rs5370	9272G>T (Lys198Asn)
3	PAI-1	rs1799768	5G-675/4G
<i>Генетический полиморфизм, ассоциированный с воспалением</i>			
1	CRP	rs1130864	1444C>T



выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс-кровь-плюс». Выделенную ДНК анализировали с использованием метода полимеразной цепной реакции на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Применяли наборы реагентов компании ЛИТЕХ (Россия). Использовали наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека выделенной из лейкоцитов цельной крови методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты

Нами получены следующие результаты.

1. Носительство мутантного аллеля А гена FABP2 ассоциировано с повышенным риском развития СД 2 типа в постковидном периоде (отношение шансов (ОШ) 1,44 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,04–1,98). При наличии генотипа АА риск возникновения СД 2 типа увеличивался в 10,3 раза.
2. Наличие генотипа 4G/4G (PAI-1 rs1799889) увеличивало риск тромбозов после перенесенной новой коронавирусной инфекции в среднем в 4,7 раза (95% ДИ 1,42–15,32; $p = 0,008$).
3. Ген AGTR1 ассоциирован с дисгликемией и дислипидемией. Наличие гетерозиготного варианта повышало риск указанных нарушений в 2,14 раза (ОШ 2,14 (95% ДИ 1,17–3,90; $p = 0,04$)).
4. Ген CRP, rs1130864, 1444C>T ассоциирован с воспалением. У больных СД 2 типа, перенесших COVID, наличие гетерозиготной аллели отмечалось в 2,45 раза чаще, чем в общей популяции (ОШ 2,45 (ДИ 95% 1,58–3,80; $p = 0,0001$)). Следовательно, у пациентов

данной когорты сохраняется хроническое воспаление, усугубляющее дисгликемические, дислипидемические и тромбофилические нарушения.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают роль генетической составляющей в поддержании системных процессов у больных СД 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции с формированием хронической патологии. Речь, в частности, идет о хроническом воспалении, дисгликемических, дислипидемических и тромбофилических нарушениях. В настоящее время очерчен круг болезней-модифицирующих препаратов, которые используются в лечении пациентов с СД 2 типа и хроническим COVID. Для разработки алгоритмов персонализированной терапии таких коморбидных больных с позиции генетики следует продолжить исследования в этом направлении. 🌐

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа подготовлена благодаря гранту на поддержку молодых ученых в 2025 г. от Министерства образования и науки Нижегородской области в рамках реализации ведомственного проекта «Формирование современной системы среднего профессионального и высшего образования», являющегося структурным элементом государственной программы Нижегородской области «Развитие образования Нижегородской области», утвержденной постановлением правительства Нижегородской области от 30.04.2014 № 301.

Литература

1. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69.
2. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет. 2024; 18 (6): 45–52.
3. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375 (9733): 2215–2222.
4. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. Сахарный диабет. 2019; 22 (1): 79–87.
5. Мелихова С.П., Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8 (5): 366–371.
6. Зобова Е.А., Корчагина Ю.А., Волынкина Е.А. Распространенность коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022; 11 (3): 98–100.
7. Мадянов И.В. Индекс коморбидности CHARLSON при сахарном диабете 2-го типа и его связь с некоторыми особенностями течения заболевания. Здоровоохранение Чувашии. 2022; 2: 27–33.
8. Овсянников К.В. Пандемия COVID-19 как триггер коррекции подходов к управлению сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (26): 56–63.
9. Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Чулаков К.В., Иванова А.А. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2025; 14 (1): 81–88.
10. Щербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю. и др. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19. Университетский терапевтический вестник. 2024; 6 (1): 26–48.



11. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2023; 183 (6): 566–580.
12. Zhang J., Zhu W., Jiang P., et al. In-depth analysis of the risk factors for persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and construction of predictive models: an exploratory research study. *BMC Infect. Dis.* 2025; 25 (1): 699.
13. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232.
14. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581.
15. Алтынбекова С.А., Фадеев В.В., Абылайулы Ж., Большакова С.В. Ретроспективный анализ особенностей постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в разные вариант-ассоциированные периоды COVID-19. *Сахарный диабет.* 2024; 27 (5): 441–450.
16. Видулова О.К., Железнякова А.В., Серков А.А. и др. Комплексный анализ постковидных кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным мобильного лечебно-диагностического центра «Диамобиль». *Проблемы эндокринологии.* 2024; 70 (4): 65–74.
17. Teck J. Diabetes-associated comorbidities. *Prim. Care.* 2022; 49 (2): 275–286.
18. Chen X., Shi S., Sun H., et al. Metformin alleviates inflammatory response and severity rate of COVID-19 infection in elderly individuals. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 11340.
19. Panja A., Manna S., Chatterjee M., et al. Diabetes mellitus, a leading comorbidity in COVID-19: an insight on pathophysiology, molecular interactions, and comprehensive management. *Curr. Microbiol.* 2025; 82 (9): 388.
20. Scharf R.E., Anaya J.-M. Post-COVID syndrome in adults – an overview. *Viruses.* 2023; 15 (3): 675.
21. Drapkina O.M., Ivanova A.A. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. *Kardiologiya.* 2021; 61 (11): 98–103.
22. Dou C., Liu D., Kong L., et al. Shared genetic architecture of type 2 diabetes with muscle mass and function and frailty reveals comorbidity etiology and pleiotropic druggable targets. *Metabolism.* 2025; 164: 156112.
23. Киселева Т.А., Валева Ф.В., Исламова Д.Р. Персонализированная терапия сахарного диабета 2-го типа. *Пермский медицинский журнал.* 2023; 40 (5): 73–79.
24. Сорокина Ю.А. Фармакогенетические аспекты пероральной сахароснижающей терапии. Фенотипы «ответа» и «провала». *Медицинский совет.* 2015; 8: 82–85.
25. Imamovic Kadric S., Kulo Cestic A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2021; 21 (6): 659–671.
26. Измайлова М.Я., Белова К.М., Богачева Т.Л. Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение. *FOCUS Эндокринология.* 2023; 4 (1): 31–37.
27. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А. и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018; 16 (4): 11–18.

Opportunities for Personalized Pathogenetic Pharmacotherapy in Comorbid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Recovered from Novel Coronavirus Infection, from the Perspective of Single-Nucleotide Polymorphism of Pleiotropic Genes

O.V. Zanozina, PhD, Prof.^{1,2}, S.A. Sukhanov², Yu.A. Sorokina, PhD²

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

² Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus is one of the most actual model of comorbidity. Different disturbances and diseases of the cardiovascular system, central and peripheral nervous systems, as well as the urogenital system prevail in the overall structure of comorbidity in patients with type 2 diabetes. The COVID-19 pandemic and subsequent post-COVID phase have not only exacerbated comorbidities in diabetes but have also necessitated revisions to disease management strategies. Among patients with type 2 diabetes and additional comorbidities, the clinical course of post-COVID syndrome is consistently observed to be extended in duration and marked by unpredictable progression patterns. Recent studies have confirmed the efficacy of disease-modifying drugs in managing chronic COVID in affected patients. The research data collected by the authors provide evidence for a genetic component underlying sustained systemic abnormalities in individuals with type 2 diabetes who have experienced a novel coronavirus infection and subsequently developed chronic COVID. Specifically, the observed processes encompass chronic inflammatory states, dysregulated glucose metabolism, abnormal lipid profiles, and increased thrombotic tendencies. These discoveries hold promise for designing tailored therapeutic strategies that could help avoid excessive medication use (polypharmacy).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, comorbidity, coronavirus infection, post-COVID syndrome

XVIII Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

30 марта – 1 апреля 2026 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, площадь Евразии, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Евразийская федерация детских докторов

Научная программа

- Санитарно-эпидемиологическое благополучие и готовность к новым инфекционным угрозам. Роль молекулярно-генетического и геномного эпиднадзора в отслеживании путей передачи и эволюции возбудителей. Использование современных серологических исследований как инструмента эпидемиологического надзора
- Экология и эволюция инфекционных агентов. Влияние антропогенных и природных факторов на возникновение и распространение инфекций
- Инфекционная патология в практике врача первичного звена
- Актуальные вопросы диагностики и лечения распространенных инфекций (ОРВИ, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция)
- Проблемы коморбидности и полиморбидности в клинике инфекционных болезней
- Глобальное бремя бактериальных инфекций и устойчивость к антимикробным препаратам
- Природно-очаговые, тропические и особо опасные инфекции: современные аспекты эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики
- Паразитарные болезни и гельминтозы: медико-социальное значение, новые диагностические возможности и подходы к терапии
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Рациональная противомикробная терапия. Стратегии преодоления антибиотикорезистентности. Альтернативные методы терапии (фаги, пробиотики, иммунотерапия)
- Клинические рекомендации и реальная практика в области лечения инфекционных болезней
- Трансформация лабораторной диагностики: новые методы, алгоритмы и цифровые решения для экспресс-диагностики и прогноза течения инфекционных болезней. Диагностические сложности у иммунокомпрометированных пациентов
- Современная иммунопрофилактика и интеграция профилактических стратегий. Комплексный подход к управлению инфекционными рисками на стыке клинической медицины, эпидемиологии и общественного здоровья
- Хронические инфекции и отдаленные последствия. Междисциплинарные подходы к реабилитации

Для участия в научной программе конгресса необходимо до 2 февраля 2026 года направить заявку в оргкомитет на сайте <https://congress-infection.ru>.

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе конгресса.

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: congress-infection@pcr.ru

Усенко Денис Валериевич

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте <https://congress-infection.ru> (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис Robokassa на сайте <https://congress-infection.ru/> не позднее 2 февраля 2026 года.

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Правила оформления тезисов размещены на сайте. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие студенты 5-го и 6-го курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники (в возрасте до 35 лет). Для участия в конкурсе необходимо до 20 февраля 2026 года прислать заявку в оргкомитет на сайте <https://congress-infection.ru>. Правила оформления заявки размещены на сайте.

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 30 марта – 1 апреля 2026 года.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

<https://congress-infection.ru>

Реклама

Дополнительная информация

Регистрация участников и тезисы

Воронцова Анна. Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: congress-infection@pcr.ru. Телефон: +7 (925) 518-4791

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора
НАЦИОНАЛЬНОЕ ВЕЩЕЛОЕ ЗДОРОВЬЕ



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² АО «РЖД-Медицина»,
Москва

Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.А. Кузина¹, Е.Н. Керунту², Э.А. Эльмурзаева¹,
Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Ирина Александровна Кузина, mia986@mail.ru

Для цитирования: Кузина И.А., Керунту Е.Н., Эльмурзаева Э.А., Петунина Н.А. Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-28-36

Проблема развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете (СД) 2 типа находится в центре пристального внимания мирового врачебного сообщества. Центральное место в системе их профилактики занимает прогнозирование сердечно-сосудистого риска.

Цель – изучить влияние гликемического контроля на маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, получавших пероральные сахароснижающие препараты.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов с СД 2 типа длительностью более одного года и предшествующей стабильной терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Проводилось общее клиническое обследование, лабораторные исследования, непрерывное мониторирование глюкозы.

Результаты. В зависимости от наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в анамнезе больные были разделены на две группы. У пациентов с АССЗ (группа 2) уровень про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP) был достоверно выше, чем у пациентов без АССЗ (группа 1) ($p < 0,001$). Отмечалось также повышение содержания NT-proBNP у получавших производные сульфонилмочевины (ПСМ) ($p = 0,008$). В подгруппе пациентов с соотношением индикатора контроля уровня глюкозы (ГМ1) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (ГМ1/HbA1c) менее 0,9 имели место более высокие значения медианы уровня высокочувствительного С-реактивного белка ($p = 0,04$). У пациентов с диагностической неопределенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) по шкале HFA-PEFF частота встречаемости уровня HbA1c $> 7\%$ была выше по сравнению с пациентами, у которых наличие ХСН было маловероятно ($p < 0,001$). Значение NT-proBNP в точке cut-off у пациентов с СД 2 типа составило 77,5 нг/мл ($p < 0,001$).

Разработана прогностическая модель вероятности развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа, учитывающая возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов.

Выводы. У пациентов с СД 2 типа и уровнем HbA1c $> 7\%$ наличие ПСМ и отсутствие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в составе сахароснижающей терапии ассоциированы с более высокой частотой развития ХСН. При СД 2 типа значение NT-proBNP более 77,5 нг/мл свидетельствует о высоком риске развития субклинической ХСН. Разработанная прогностическая модель позволяет оценить риск развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа, высокочувствительный С-реактивный белок, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый риск



Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) включают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Повышенное внимание мирового врачебного сообщества к проблеме распространенности ССЗ прежде всего обусловлено высокой смертностью и инвалидизацией населения, особенно пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Так, в 2024 г. в Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых причин среди больных СД 2 типа составила 55% [2]. При этом в структуре причин сердечно-сосудистой смертности лидирующие позиции (23,3%) занимала ХСН, распространенность которой среди лиц с СД 2 типа составляет 22% [2].

Между СД и ХСН имеет место двунаправленная связь. С одной стороны, СД 2 типа повышает риск развития ХСН, которая может быть первым проявлением сердечно-сосудистых осложнений диабета [3]. С другой стороны, у пациентов с ХСН часто встречается впервые выявленный СД 2 типа [4].

Факторы риска развития ХСН при СД 2 типа включают длительность заболевания, неудовлетворительный контроль гликемии, неконтролируемую артериальную гипертензию, гиперлипидемию, более высокий индекс массы тела (ИМТ), хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца и заболевания периферических артерий [5].

Выявление лиц с высоким риском развития ХСН, не имеющих клинических симптомов, но имеющих структурные или функциональные нарушения миокарда либо повышенный уровень натрийуретических пептидов или тропонина, позволит реализовать эффективные стратегии профилактики или замедления прогрессирования ХСН при СД 2 типа.

В последнее время возрос интерес к биомаркерам повреждения миокарда и системного воспаления. Поскольку натрийуретические пептиды вырабатываются только в миокарде, это позволяет использовать их в качестве маркеров ХСН. Согласно обобщенным данным популяционных и рандомизированных клинических исследований, для клинического применения могут быть использованы следующие пороговые значения биомаркеров: мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 50 пг/мл, про-натрийуретического N-концевого пептида B-типа (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл [4].

При СД 2 типа на ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) приходится примерно половина случаев [6]. Для оценки вероятности наличия ХСНсФВ используется шкала HFA-PEFF, которая включает оценку функциональных и морфологических изменений миокарда по параметрам эхокардиографии (эхоКГ) и биомаркеров (BNP, NT-proBNP). В зависимости от количества набранных баллов диагноз может быть подтвержденным, отвергнутым и диагностически неопределенным, что требует проведения нагрузочных тестов или инвазивной оценки гемодинамики [7]. Известно, что концентрация натрийуретических пептидов ниже у лиц с ожирением как с ХСН, так и без

нее по сравнению с лицами с нормальной массой тела [8–10]. Однако в реальной клинической практике пороговые значения натрийуретических пептидов для диагностики ХСН не зависят от массы тела пациентов. Сахарный диабет 2 типа в подавляющем большинстве случаев сопровождается избыточной массой тела и ожирением. С учетом значительной распространенности ХСН при СД 2 типа пересмотр пороговых значений натрийуретических пептидов представляется актуальной задачей в данной когорте пациентов.

Необходимо отметить, что высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) является кардиоспецифичным белком и маркером минимального повреждения миокарда [11]. Определение концентрации hs-TnI эффективно для выявления субклинической стадии ХСН и прогнозирования прогрессирования или смерти от ХСН [12]. Согласно данным разных когортных исследований, уровень высокочувствительного C-реактивного белка (hs-CRP) ≥ 3 мг/л может быть одним из параметров прогнозирования развития ХСН у пациентов с СД 2 типа [13].

Стратификация сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа направлена на первичную и вторичную профилактику ССЗ путем персонализации выбора сахароснижающей и сопутствующей терапии. В 2023 г. с целью оценки десятилетнего риска формирования ССЗ у пациентов с СД 2 типа старше 40 лет была разработана шкала SCORE2-Diabetes [14]. В отличие от шкалы SCORE2 данная шкала включала такие параметры, как наличие диагноза СД 2 типа, возраст пациента на момент выявления СД 2 типа, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Однако шкала SCORE2-Diabetes имеет ряд ограничений. Речь, в частности, идет об отсутствии данных о нефатальной ХСН и заболеваниях периферических артерий в конечных точках, учета приема медикаментозной терапии, способствующей модификации факторов риска, семейного анамнеза, социально-экономического статуса, этнической принадлежности и степени альбуминурии [14]. В связи с этим необходимы совершенствование уже существующих или разработка новых моделей стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа, в которые были бы включены такие параметры, как уровень биомаркеров повреждения миокарда, прием риск-модифицирующей терапии, что позволит эффективно реализовать концепцию профилактики ССЗ при СД 2 типа. Целью настоящего исследования стала оценка связи гликемического контроля с уровнем маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, получавших пероральную сахароснижающую терапию.

Материал и методы

Исследование проводилось на клинических базах кафедры эндокринологии и метаболического здоровья ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) в период 2021–2024 гг.



В исследование включали пациентов в возрасте 35–80 лет с СД 2 типа длительностью более одного года и предшествующей стабильной терапией пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не менее трех месяцев на амбулаторном этапе. Критериями исключения были наличие острого инфаркта миокарда в течение 12 недель до момента включения в исследование, острого нарушения мозгового кровообращения в течение 12 недель до момента включения в исследование, беременности, проведение терапии инсулином на момент включения в исследование, наличие ИМТ > 45 кг/м² и других тяжелых хронических заболеваний.

Всего в исследование были включены 86 пациентов. Все они прошли общее клиническое обследование с измерением роста, массы тела, систолического и диастолического артериального давления. Всем пациентам также проводилось непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) в течение 14 суток.

Уровень HbA1c определяли на анализаторе Lifotronic H9 (Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd., Китай). Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе AU 5800 (Beckman Coulter, США). Уровень hs-CRP > 3 мг/л рассматривался как фактор высокого риска развития ССЗ. Уровень hs-TnI оценивали с помощью системы для иммунохимического анализа Mindray CL-6000i (Snibe, Китай), уровень NT-ProBNP –

на иммунохемилюминесцентном анализаторе Maglumi 2000 Plus (Snibe, Китай).

Для НМГ использовали системы flash-мониторирования FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care Ltd., Соединенное Королевство). Сканирование датчика проводилось с помощью сканера или личного смартфона пациента с предварительно установленным приложением LibreLink.

Исключение острых ишемических явлений в миокарде осуществлялось на основании данных медицинских карт (электрокардиографии в 12 отведениях с оценкой частоты сердечных сокращений, ритма сердца, измерением интервалов PQ, QRS, QT, фиксацией нарушений проводимости ритма, изменений миокарда).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 2013 г. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM Corporation, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при количестве исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при количестве исследуемых более 50), а также с помощью показателей асимметрии и эксцесса. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях

Таблица 1. Характеристика пациентов двух групп

Показатель	Группа 1 (n = 46)		Группа 2 (n = 40) (3)	p
	подгруппа высокого риска (n = 18) (1)	подгруппа очень высокого риска (n = 28) (2)		
Пол: мужской женский	13 5	21 7	19 21	0,042*
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	55,0 [43,0; 58,0]	51,5 [41,0; 59,0]	63,0 [59,5; 68,0]	< 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,003
Длительность СД 2 типа, лет (Me [Q1; Q3])	3,5 [1,0; 9,0]	7,0 [3,5; 9,0]	10,5 [6,5; 15,0]	< 0,001* p ₂₋₃ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,001
Масса тела, кг (Me [Q1; Q3])	97,0 [89,0; 110,0]	105,3 [94,0; 121,0]	86,5 [80,0; 100,0]	< 0,001* p ₂₋₃ < 0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	140 [130; 150]	130 [124; 140]	135 [120; 140]	0,156
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	80 [80; 90]	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,294
HbA1c, % (Me [Q1; Q3])	6,8 [6,1; 7,2]	7,9 [6,7; 9,1]	9,1 [7,0; 12,4]	0,005* p ₁₋₃ = 0,003
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² (Me [Q1; Q3])	79,7 [74,5; 95,6]	87,9 [72,5; 98,5]	68,0 [54,0; 86,3]	< 0,001* p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,002
ИМТ, кг/м ² (M ± SD (95% ДИ))	33,7 ± 5,6 (30,9–36,4)	34,5 ± 5,2 (33,5–37,6)	31,4 ± 4,7 (29,9–32,9)	0,005* p ₂₋₃ = 0,01

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили, СКД-EPI – формула для расчета СКФ по уровню креатинина сыворотки, возраста и пола, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение.



количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. В отсутствие признаков нормального распределения данных для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки связи между количественными параметрами, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для установления диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применяли ROC-анализ.

Результаты

Характеристика пациентов

Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании установленного согласно данным медицинской документации диагноза СД 2 типа длительностью более одного года и терапии ПССП.

В исследование были включены 86 человек – 33 женщины и 53 мужчины.

Разделение пациентов на группы проводилось в зависимости от наличия/отсутствия АССЗ и ХСН в анамнезе. Группу 1 составили лица с СД 2 типа без АССЗ и ХСН, группу 2 – лица с СД 2 типа и АССЗ с или без ХСН. Дополнительно пациенты первой группы были разделены на две подгруппы по степени сердечно-сосудистого риска. В подгруппу высокого сердечно-сосудистого риска вошли больные без поражения органов-мишеней, но с длительностью СД 2 типа ≥ 10 лет или без поражения органов-мишеней, но с одним или двумя основными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст ≥ 50 лет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение), в подгруппу очень высокого сердечно-сосудистого риска – пациенты с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м² плюс микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия) или двумя и более основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты с длительностью СД 2 типа > 20 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группе 2 АССЗ были представлены цереброваскулярной болезнью (37,5%), ишемической болезнью сердца (50,0%), стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи (27,5%), атеросклерозом артерий нижних конечностей (5,0%), ХСН (45,0%).

Все участники исследования находились на пероральной сахароснижающей терапии: монотерапии метформином или комбинации метформина с производными сульфонилмочевины (ПСМ) третьего поколения, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Статистически значимых различий в отношении получаемой сахароснижающей терапии в группах выявлено не было.

Анализ сопутствующей терапии показал, что пациенты группы 2 чаще принимали гиполипидемическую терапию статинами ($p = 0,001$). Кроме того, в группе 2 дозы статинов были статистически значимо выше ($p < 0,001$).

Анализ вариабельности гликемии

Параметры амбулаторного гликемического профиля оценивались по данным НМГ. Сравнение значений HbA1c и индикатора управления глюкозой (glucose management indicator, GMI) выявило, что последний показатель статистически значимо не отличался от первого показателя в исследуемых группах. Далее были рассчитаны разность между значениями HbA1c и GMI, а также соотношение GMI/HbA1c.

При сравнении разницы между значениями HbA1c и GMI с пороговым значением 0,5% установлено статистически значимое различие. Так, в подгруппе высокого сердечно-сосудистого риска группы 1 разница более 0,5% встречалась достоверно чаще ($p = 0,002$). Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 имело место во всех группах, при этом достоверных различий не отмечено (табл. 2).

Исследование биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления

У пациентов двух групп также анализировали уровни биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления: hs-TnI, NT-proBNP и hs-CRP. Статистически значимые различия обнаружены только

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений HbA1c и GMI в двух группах

Показатель	Группа 1 (n = 41)		Группа 2 (n = 18) (3)	p
	подгруппа высокого риска (n = 18) (1)	подгруппа очень высокого риска (n = 23) (2)		
HbA1c, % (Me [Q1; Q3])	6,8 [6,1; 7,2]	7,9 [6,7; 9,1]	9,1 [7,0; 12,4]	0,005* p ₁₋₃ = 0,003
GMI, % (Me [Q1; Q3])	5,9 [5,6; 6,1]	6,3 [5,6; 6,6]	5,9 [5,6; 6,1]	0,45
Разница между HbA1c и GMI, % (Me [Q1; Q3])	0,8 [0,5; 1,6]	1,3 [0,5; 2,2]	0,9 [0,3; 2,1]	0,623
Соотношение GMI/HbA1c (Me [Q1; Q3])	0,9 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	0,629
Разница между HbA1c и GMI более 0,5% (абс. (%))	14 (77,8)	17 (60,7)	12 (30,8)	0,002*
Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 (абс. (%))	10 (55,6)	16 (69,6)	10 (58,8)	0,622

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления в двух группах (Me [Q1; Q3])

Показатель	Группа 1 (n = 46)		Группа 2 (n = 40) (3)	p
	подгруппа высокого риска (n = 18) (1)	подгруппа очень высокого риска (n = 28) (2)		
hs-CRP, мг/л	3,6 [1,5; 6,9]	3,2 [1,4; 8,1]	4,9 [1,2; 9,6]	0,830
hs-TnI, нг/мл	0,009 [0,006; 0,016]	0,008 [0,006; 0,018]	0,0100 [0,0068; 0,0180]	0,872
NT-proBNP, пг/мл	80,0 [70,4; 99,8]	69,7 [60,4; 81,6]	118,5 [80,6; 523,0]	< 0,001* p ₂₋₃ < 0,001

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4. Сахароснижающая терапия у пациентов группы 2 с и без ХСН, абс. (%)

Терапия	Пациенты без ХСН (n = 22)	Пациенты с ХСН (n = 18)	p
Комбинированная терапия с ПСМ	10 (45,5)	15 (83,3)	0,022*
Комбинированная терапия с иНГЛТ-2	13 (59,1)	3 (16,7)	0,01*
Монотерапия метформином	4 (18,2)	2 (11,1)	0,673

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Уровень NT-proBNP у пациентов группы 2 в зависимости от приема ПСМ, пг/мл (Me [Q1; Q3])

Показатель	Терапия с ПСМ (n = 20)	Терапия без ПСМ (n = 14)	p
NT-proBNP	191,5 [69,6; 1292,5]	95,8 [81,0; 155,3]	0,008*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

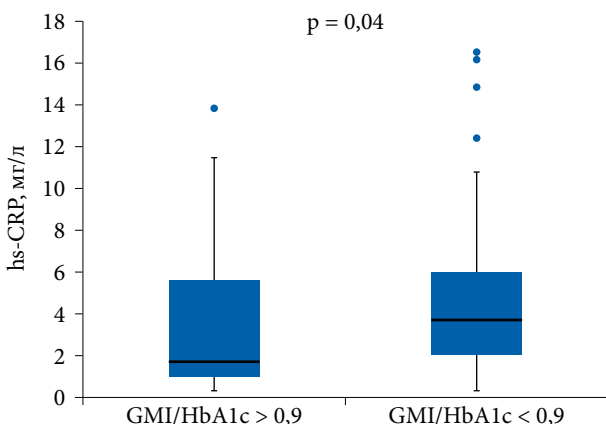


Рис. 1. Зависимость уровня hs-CRP от величины соотношения GMI/HbA1c

в отношении уровня NT-proBNP. Так, у пациентов группы 2 он был достоверно выше, чем у пациентов группы 1 (табл. 3).

На основании данных медицинской документации пациенты группы 2 дополнительно были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия ХСН. Анализ сахароснижающей терапии в подгруппах показал, что подавляющее большинство пациентов с ХСН получали ПСМ. Большая часть пациентов без ХСН принимала иНГЛТ-2 (табл. 4).

Оценка уровня NT-proBNP в группе 2 в зависимости от наличия в составе сахароснижающей терапии ПСМ показала статистически значимое его повышение у получавших ПСМ (табл. 5). У пациентов группы 2

значения NT-proBNP достоверно не различались в зависимости от наличия иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. Однако наблюдалась тенденция к повышению содержания NT-proBNP у пациентов, не получавших данные препараты.

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от соотношения GMI/HbA1c – менее или более 0,9. При анализе значений hs-CRP в подгруппе GMI/HbA1c < 0,9 отмечались более высокие значения медианы – 3,39 против 1,66 мг/л в подгруппе GMI/HbA1c > 0,9 (p = 0,04) (рис. 1).

Оценка риска развития ХСН

У 57 пациентов проведена оценка ретроспективных данных эхоКГ. У больных обеих групп выявлено увеличение массы левого желудочка и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Отмечена более низкая фракция выброса в подгруппе очень высокого сердечно-сосудистого риска группы 1 и группе 2 по сравнению с подгруппой высокого сердечно-сосудистого риска группы 1.

У пациентов группы 2 с и без ХСН, согласно данным медицинской документации, с целью оценки вероятности наличия ХСНсФВ была применена шкала HFA-PEFF (табл. 6).

Среди пациентов с установленной ХСН 83,3% находились в диапазоне диагностической неопределенности, среди пациентов с неустановленной ХСН таковых было 13,6%.

При анализе сахароснижающей терапии в зависимости от количества баллов по шкале HFA-PEFF



Таблица 6. Оценка вероятности наличия ХСНсФВ по шкале HFA-PEFF у пациентов группы 2, абс. (%)

Наличие ХСНсФВ	Пациенты без ХСН (n = 22)	Пациенты с ХСН (n = 18)	p
Маловероятно (≤ 1 балла)	19 (86,4)	2 (11,1)	< 0,001*
Диагностическая неопределенность (2–4 балла)	3 (13,6)	15 (83,3)	
Подтверждено (≥ 5 баллов)	0	1 (5,6)	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7. Оценка связи между приемом иНГЛТ-2 и суммой баллов по шкале HFA-PEFF, абс. (%)

Терапия	Количество баллов по шкале HFA-PEFF			p
	≤ 1	2–4	≥ 5	
Без иНГЛТ-2	8 (38,1)	15 (83,3)	1 (100)	0,011*
С иНГЛТ-2	13 (61,9)	3 (16,7)	0	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 8. Зависимость наличия диагностической неопределенности ХСН от уровня HbA1c > 7%, абс. (%)

Уровень HbA1c	Диагностическая неопределенность		p	ОШ (95% ДИ)
	есть фактор	нет фактора		
> 7%	21 (95,5)	32 (50,8)	< 0,001*	21 (2,66–165,60)

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ОШ – отношение шансов.

установлено, что большинство пациентов, набравших от двух до четырех баллов и более пяти баллов, не получали иНГЛТ-2 (табл. 7).

Результаты сравнения частоты распространенности диагностической неопределенности в отношении ХСН в зависимости от уровня HbA1c > 7% представлены в табл. 8.

Частота встречаемости уровня HbA1c > 7% была статистически значимо выше у пациентов с диагностической неопределенностью в отношении ХСН по сравнению с пациентами, у которых она была маловероятна ($p < 0,001$). У пациентов с уровнем HbA1c > 7% шанс выявить диагностическую неопределенность в отношении ХСН был в 21 раз выше, чем выявить маловероятную ХСН (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,66–165,6). Связь между признаками наличия диагностической неопределенности и уровнем HbA1c > 7% оказалась сильной ($V = 0,408$).

Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа

При оценке зависимости вероятности выявления АССЗ от уровня NT-proBNP была получена ROC-кривая, для которой значение AUC составило $0,770 \pm 0,055$ (95% ДИ 0,66–0,88). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 2).

Значение NT-proBNP в точке cut-off составило 77,5 пг/мл. При уровне NT-proBNP свыше 77,5 пг/мл отмечался высокий риск наличия АССЗ. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении NT-proBNP составляли 82,5 и 63,0% соответственно.

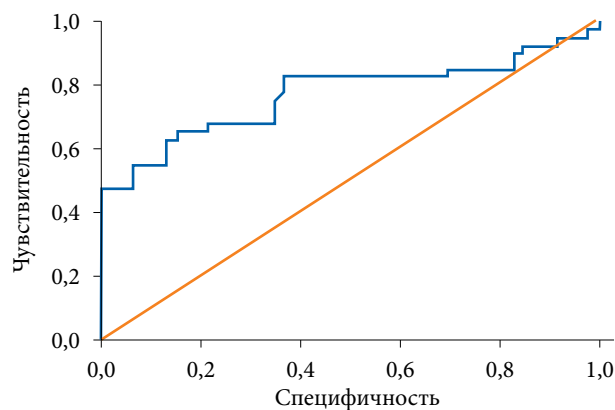


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АССЗ от значений NT-proBNP

С целью определения вероятности наличия АССЗ и ХСН в зависимости от возраста, уровней HbA1c, NT-proBNP и приема статинов разработана прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением: $P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$.

При этом z определяется по формуле: $-17,5 + 0,17 \times X_{\text{возр.}} + 0,52 \times X_{\text{HbA1c}} + 0,02 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 2,52 \times X_{\text{статины}}$, где $X_{\text{возр.}}$ – возраст (полных лет);

$X_{\text{NT-proBNP}}$ – уровень NT-proBNP (пг/мл);

X_{HbA1c} – уровень HbA1c (%);

$X_{\text{статины}}$ – наличие факта приема статинов (0 – не принимают, 1 – принимают).



Таблица 9. Характеристика связи предикторов модели с вероятностью наличия АССЗ и ХСН

Предиктор	Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	p	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,16 (1,09–1,20)	< 0,001*	1,18 (1,07–1,30)	0,001*
HbA1c	1,38 (1,13–1,68)	0,002*	1,67 (1,17–2,40)	0,005*
NT-proBNP	1,02 (1,00–1,03)	0,01*	1,02 (1,00–1,04)	0,007*
Прием статинов	1,53 (0,61–3,85)	0,37	12,40 (2,36–65,26)	0,003*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ОШ – отношение шансов.

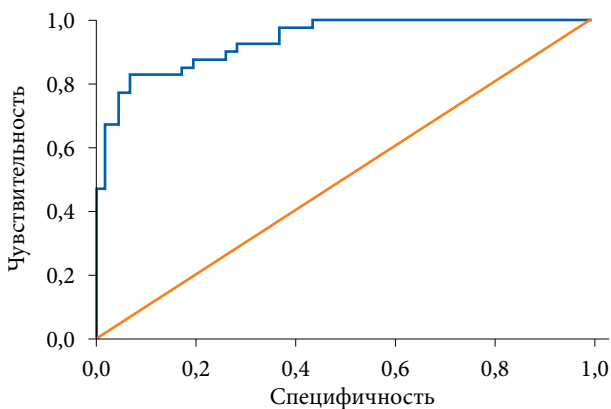


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АССЗ и ХСН от значений прогностической функции

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 70,3% факторов, определяющих вероятность наличия АССЗ и ХСН.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов имели прямую связь с вероятностью наличия АССЗ и ХСН. Характеристики каждого из факторов представлены в табл. 9.

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рис. 3.

Площадь под ROC-кривой составила $0,94 \pm 0,02$ (95% ДИ 0,89–0,98). Значение логистической функции в точке cut-off – 54,9%. При значениях $P > 54,9\%$ определялся высокий риск наличия АССЗ и ХСН, при значениях $P < 54,9\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составляли 82,5 и 93,5% соответственно.

Обсуждение

Наше исследование подтвердило значение некоторых биомаркеров повреждения миокарда в диагностике ССЗ – в частности, выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP у пациентов группы 2, у которых наличие ССЗ было подтверждено документально.

В то же время у пациентов двух групп не было обнаружено статистически значимых различий в отношении уровня hs-TnI. Данный факт можно

объяснить тем, что продукция NT-proBNP кардиомиоцитами усиливается в ответ на стресс и растяжение миокарда. При этом hs-TnI высвобождается из кардиомиоцитов в ответ на клеточный апоптоз или некроз, вызванные ишемией, напряжением стенки, воспалением и ремоделированием миокарда [15]. Отсутствие различий в уровнях hs-TnI, вероятно, может объясняться отсутствием у пациентов острой ишемии или острой сердечной недостаточности.

Результаты исследования подтвердили положительное влияние ингибитора АПФ на уровень NT-proBNP. Известно, что ингибиторы АПФ способствуют снижению уровня NT-proBNP, риска смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу ХСН [16, 17]. Однако у пациентов, получавших ПСМ в составе сахароснижающей терапии, были зафиксированы повышенные уровни NT-proBNP в отличие от пациентов, не получавших препараты данной группы. Несмотря на то что пациенты получали ПСМ третьего поколения (гликлазид МВ), являющиеся селективными ингибиторами АТФ-чувствительных калиевых каналов β -клеток, их прием сопряжен с большей частотой встречаемости ХСН, а также с более высокими и диагностически значимыми для ХСН уровнями NT-proBNP (191,5 пг/мл) при СД 2 типа. Полученные нами результаты согласуются с результатами более ранних исследований, продемонстрировавших ассоциацию приема ПСМ с повышением уровня NT-proBNP у пациентов с СД 2 типа [18].

В нашей работе более высокие значения HbA1c и более низкие значения GMI у всех пациентов, вероятно, связаны с фенотипом быстрого гликирования, что характерно для СД 2 типа [19].

Данные о соотношении GMI/HbA1c у лиц с СД 2 типа ограничены. Однако в исследовании с участием пациентов с СД 1 типа была обнаружена связь величины GMI/HbA1c с субклиническим атеросклерозом сонных артерий [20]. Мы выявили, что более высокие уровни hs-CRP имели место у пациентов с $GMI/HbA1c < 0,9$. Именно это значение соотношения показателей гликемического контроля в предыдущих исследованиях характеризовало пациентов с фенотипом быстрого гликирования [21].

На основании данных медицинской документации пациенты группы 2 были разделены на две подгруппы – с и без ХСН. Для диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса была использована



шкала HFA-PEFF. Обнаружено, что в диапазоне диагностической неопределенности находились 83,3% пациентов с установленной ранее ХСН и 13,6% пациентов без ХСН. Большинство из них не получали иНГЛТ-2 ($p = 0,011$) и имели уровень HbA1c $> 7\%$ ($p < 0,001$).

Высокие значения ИМТ, пожилой возраст, инсулинорезистентность, применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 могут быть факторами, обуславливающими поддержание низких уровней NT-proBNP в сыворотке крови (возможно, значительно ниже диагностического порога) при ХСН [12, 22–25]. Проведенное нами исследование позволило с помощью ROC-кривой рассчитать пороговое значение NT-proBNP для пациентов с СД 2 типа, которое составило 77,5 пг/мл. Данное значение может быть использовано для диагностики доклинической стадии ХСН при СД 2 типа.

С учетом того что модель SCORE2-Diabetes не включает данные о применении лекарственных средств и оценку риска развития доклинической стадии ХСН при СД 2 типа, мы попытались разработать собственную прогностическую модель для оценки риска наличия ССЗ в указанной популяции. В эту модель были включены такие параметры, как возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов. При значениях $P > 54,9\%$ определялся высокий риск наличия ССЗ, при значениях $P < 54,9\%$ –

низкий. Следует подчеркнуть, что NT-proBNP, являясь биомаркером ХСН, в нашей прогностической модели выступил в качестве маркера ССЗ в целом у пациентов с СД 2 типа, что в дальнейшем позволит расширить его применение.

Выводы

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы.

1. У пациентов с СД 2 типа и АССЗ значения HbA1c более 7%, нередко свидетельствующие о неудовлетворительном гликемическом контроле, прием ПСМ, отсутствие в составе терапии иНГЛТ-2 чаще ассоциируются с ХСН или диагностической неопределенностью таковой по шкале HFA-PEFF.
2. Высокий статус гликирования у пациентов с СД 2 типа связан с системным воспалением, что подтверждается высокими значениями hs-CRP.
3. Значение NT-proBNP более 77,5 пг/мл при СД 2 типа является признаком высокого риска развития субклинической ХСН и показанием к назначению иНГЛТ-2.
4. Разработанная прогностическая модель с высокой степенью чувствительности (82,5%) и специфичности (93,5%) позволяет оценить риск развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа. Уровень NT-proBNP может быть использован в качестве маркера не только ХСН, но и ССЗ в целом при СД 2 типа. 🌐

Литература

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care*. 2026; 49 (1): S216–S245.
2. Профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического научного центра // <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.
3. Leung A.A., Eurich D.T., Lamb D.A., et al. Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes: population-based cohort study. *J. Card. Fail.* 2009; 15 (2): 152–157.
4. Pop-Busui R., Januzzi J.L., Bruemmer D., et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022; 45 (7): 1670–1690.
5. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019; 140 (7): e294–e324.
6. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
7. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (11): 6162.
8. Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H., et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (9): 1590–1595.
9. Daniels L.B., Clopton P., Bhalla V., et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. *Am. Heart J.* 2006; 151 (5): 999–1005.
10. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004; 109 (5): 594–600.
11. Perry S.V. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Moll. Cell. Biochem.* 1999; 190 (1–2): 9–32.
12. Pandey A., Vaduganathan M., Patel K.V., et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (3): 215–223.
13. Pandey A., Patel K.V., Vongpatanasin W., et al. Incorporation of biomarkers into risk assessment for allocation of antihypertensive medication according to the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline: a pooled cohort analysis. *Circulation*. 2019; 140 (25): 2076–2088.



- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (28): 2544–2556.
- Hammarsten O., Mair J., Möckel M., et al. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers.* 2018; 23 (8): 725–734.
- Vaduganathan M., Docherty K.F., Claggett B.L., et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022; 400 (10354): 757–767.
- Yan Q., Chen X., Yu C., Yin Y. Long-term surrogate cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitor empagliflozin in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2024; 24 (1): 663.
- Tildesley H.D., Aydin C.M., Ignaszewski A., et al. Sulfonylurea therapy is associated with increased NT-proBNP levels in the treatment of type 2 diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115 (3): 312–317.
- Gomez-Peralta F., Choudhary P., Cosson E., et al. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (4): 599–608.
- Puig-Jové C., Viñals C., Conget I., et al. Association between the GMI/HbA1c ratio and preclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes: impact of the fast-glycator phenotype across age groups. *Cardiovasc. Diabetol.* 2025; 24 (1): 75.
- Maran A., Morieri M.L., Falaguasta D., et al. The fast-glycator phenotype, skin advanced glycation end products, and complication burden among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2022; 45 (10): 2439–2444.
- Khan A.M., Cheng S., Magnusson M., et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (10): 3242–3249.
- Avogaro A., Azzolina D., Gregori D., et al. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2022; 357: 123–127.
- Bachmann K.N., Gupta D.K., Xu M., et al. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (3): 192–200.
- Patel N., Gutiérrez O.M., Arora G., et al. Race-based demographic, anthropometric and clinical correlates of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.* 2019; 286: 145–151.

Markers of Cardiovascular System Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

I.A. Kuzina¹, Ye.N. Keruntu², E.A. Elmurzayeva¹, N.A. Petunina, Corresponding member of the RAS., PhD, Prof.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² JSC 'RZD-Medicine', Moscow

Contact person: Irina A. Kuzina, mia986@mail.ru

The problem of cardiovascular diseases (CVD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major focus of the global medical community. Cardiovascular risk prediction is central to preventive strategies.

Aim – to study the impact of glycemic control on cardiovascular system damage markers in T2DM patients receiving oral antihyperglycemic therapy.

Material and methods. The study included 86 patients with T2DM lasting more than 1 year and previous stable therapy with oral hypoglycemic drugs.

The assessment included general clinical examination, laboratory tests, and continuous glucose monitoring.

Results. Depending on the presence of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) in the anamnesis, the patients were divided into two groups. In patients with ASCVD (the group 2), the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was significantly higher than in patients without ASCVD (the group 1) ($p < 0.001$). An increase in NT-proBNP was noted in patients receiving sulfonylureas ($p = 0.008$). In the subgroup of patients with a Glucose Management Indicator (GMI) to glycated hemoglobin (HbA1c) ratio (GMI/HbA1c) < 0.9 , higher median high-sensitivity C-reactive protein values were observed ($p = 0.04$). In patients with diagnostic uncertainty on the HFA-PEFF scale, the incidence of HbA1c levels $> 7\%$ was higher than in patients with an unlikely risk of developing chronic heart failure (CHF) ($p < 0.001$). The NT-proBNP cut-off value for T2DM patients was 77.5 pg/ml ($p < 0.001$).

A prognostic model for estimating the likelihood of CVD development in T2DM patients was developed, incorporating age, HbA1c and NT-proBNP levels, and statin use.

Conclusions. In patients with T2DM, HbA1c level $> 7\%$, the use of sulfonylureas, and the absence of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the antihyperglycemic regimen are associated with a higher incidence of CHF. An NT-proBNP level above 77.5 pg/ml in T2DM indicates a high risk of subclinical CHF. The developed prognostic model enables the assessment of CVD risk in T2DM patients.

Keywords: glycated hemoglobin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, chronic heart failure, cardiovascular risk



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
 НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
 СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

8-9 ИЮНЯ
 2026 г.

Гостиница «Славянская»
 г. Москва, Пл. Евразии, д. 2

XVIII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2026

Официальный сайт конгресса
neurorehab.pro

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»



Биомаркеры когнитивной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа

М.М. Танащян, академик РАН, д.м.н., проф., А.А. Панина, К.В. Антонова, д.м.н., Н.Е. Спрышков, А.А. Шабалина, д.м.н., О.В. Лагода, к.м.н., А.Н. Сергеева, к.м.н., Г.И. Хвасточенко

Адрес для переписки: Анастасия Андреевна Панина, panina.a.a@neurology.ru

Для цитирования: Танащян М.М., Панина А.А., Антонова К.В. и др. Биомаркеры когнитивной дисфункции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 38–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-38-45

Сахарный диабет (СД) 2 типа может оказывать влияние на течение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Однако значение комплексных метаболических маркеров – адипокинов и экзеркинов – в клинике ЦВЗ при СД 2 типа не определено.

***Цель** – оценить характер и связь клинико-нейровизуализационных изменений и биомаркеров, отражающих комплекс метаболических и гормональных нарушений у пациентов с хроническими ЦВЗ и СД 2 типа.*

***Материал и методы.** Обследованы 102 человека. Первую группу составили 72 пациента с ЦВЗ: 35 – с СД 2 типа, 37 – без СД 2 типа. Возраст больных с СД 2 типа составил 65 [58; 70] лет, без СД 2 типа – 62 [58; 66] года. Во вторую группу вошли 30 человек в возрасте 63 [58; 64] лет без ЦВЗ. Проводили клинико-неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, биохимическое исследование крови и магнитно-резонансную томографию головного мозга.*

***Результаты.** Сахарный диабет 2 типа ассоциировался с большей частотой встречаемости когнитивных нарушений (КН) (57 vs 27%), а также с худшими результатами нейропсихологического тестирования. Наличие СД 2 типа у лиц с ЦВЗ было связано с более высокими значениями индекса триглицериды/глюкоза (ИТГ) и содержанием конечных продуктов гликирования (КПГ), а также с более низкими уровнями адипонектина и ирисина в крови. Выраженность гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) головного мозга была больше у пациентов с СД 2 типа. Кроме того, выраженность ГИБВ и КН коррелировала с большими значениями ИТГ и циркулирующих КПГ и меньшими значениями адипонектина и ирисина. Содержание адипонектина в крови влияло на выраженность изменений головного мозга. Так, вероятность выявления ГИБВ (2-я и 3-я стадии по шкале Fazekas) и КН возрастала при уровне адипонектина менее 11,2 и 13,0 мкг/мл соответственно.*

***Выводы.** Сочетание сосудистой патологии с СД 2 типа обуславливает более выраженные структурные изменения головного мозга и КН. Тяжесть когнитивных расстройств и выраженность ГИБВ коррелируют с уровнем КПГ, значением ИТГ, а также с содержанием адипонектина и ирисина в крови.*

***Ключевые слова:** сосудистые заболевания головного мозга, сахарный диабет, когнитивные нарушения, адипонектин, ирисин, конечные продукты гликирования, индекс триглицериды/глюкоза, гиперинтенсивность белого вещества*



Введение

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из важнейших медицинских и социально-экономических проблем современности в силу неуклонно растущего роста их развития, а также в силу связанных с ними показателей смертности и инвалидизации. Свой вклад вносит пандемия сахарного диабета (СД), в первую очередь СД 2 типа, поскольку данная патология влечет серьезные последствия для здоровья населения, являясь мощным независимым фактором риска развития как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В последние годы доказан вклад СД 2 типа и в возникновение когнитивных нарушений (КН).

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об общности факторов риска и предполагаемых патофизиологических механизмов формирования СД, когнитивных расстройств и деменции [1–3]. Определение связи между СД и ассоциированными с ним факторами риска развития КН может способствовать выявлению лиц наибольшего риска и разработке профилактических стратегий.

Известно, что при СД относительный риск возникновения КН, которые могут варьироваться от легких форм до деменции, достигает 1,91 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,54–2,36 [4]. Развившиеся КН способны ухудшать приверженность лечению, нарушая самоконтроль СД и тем самым способствуя дальнейшему прогрессированию сосудистой патологии головного мозга. У пациентов с ЦВЗ отмечается особенно низкая приверженность к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни [5]. Дефицит физической активности может приводить не только к ухудшению гликемического контроля, накоплению жировой массы, но и к недостаточному высвобождению экзеркинов, в первую очередь ирисина, что способно негативно влиять на течение ЦВЗ и когнитивные функции.

При СД к модифицируемым факторам риска относят контроль гликемии, физическую активность, диету, курение и артериальную гипертензию (АГ), к немодифицируемым – возраст, генетическую предрасположенность, пол и длительность заболевания [6]. Для паттерна хронических ЦВЗ при СД 2 типа характерны одновременное нарушение углеводного обмена и нейрокогнитивных функций в виде нарушения памяти и внимания, значительное ухудшение управляющих функций мозга, инертность психических процессов, расстройство эмоционально-волевой сферы, сопровождающиеся нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями [7–9]. Генез подобной когнитивной дисфункции сложный и включает нейровоспаление, церебральные микрососудистые нарушения, изменение церебрального клиренса, накопление патологических белков [6, 10]. Информативными в отношении состояния вещества головного мозга в современных условиях являются нейровизуализационные характеристики, получаемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). К маркерам повреждения

церебрального микрососудистого русла, ассоциированным с КН, относятся гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны, церебральные микрокровоизлияния и расширенные периваскулярные пространства (ПВП). Показано, что СД 2 типа связан с общим снижением объема вещества головного мозга, большим количеством инфарктов и большим объемом гиперинтенсивности белого вещества [11, 12]. Отмечается, что у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа выраженность ГИБВ может быть ассоциирована с более низкой скоростью обработки информации [13]. Условия и маркеры клинической манифестации ГИБВ в виде когнитивной дисфункции не определены.

С учетом стремительного роста ассоциированных с сахарным диабетом КН необходим поиск новых общих биомаркеров с целью разработки подходов к диагностике и лечению указанных состояний. В последние годы особое внимание уделяется роли специфических биомаркеров, которые позволяют стратифицировать риск и раскрывают новые патогенетические звенья хронических ЦВЗ. Такие маркеры служат отражением не только метаболических нарушений (конечные продукты гликирования (КПГ) и другие индикаторы инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена), но и изменений образования адипо- и миокинов при СД 2 типа. Накопление КПГ может оказывать повреждающее воздействие на вещество головного мозга, вызывая прогрессирование сосудистых заболеваний [14, 15]. Комплексный индикатор инсулинорезистентности и глюкозолипидоксичности – индекс триглицериды/глюкоза (ИТГ) – продемонстрировал предикторные возможности в отношении наличия цереброметаболических нарушений. Показано, что повышенный ИТГ свидетельствует об увеличении риска развития метаболического синдрома, нарушений мозгового кровообращения и каротидного атеросклероза [16–18]. Получены данные и о связи повышенных значений ИТГ с КН [19, 20].

Среди агентов гуморальной регуляции в аспекте сосудистой патологии мозга могут быть выделены такие потенциально протективные гормоны, как адипонектин и ирисин. Адипонектин – важный фактор в метаболизме глюкозы и чувствительности клеток к инсулину, обладающий противовоспалительными, антиоксидантными и вазопротективными свойствами [21]. В пилотных исследованиях показан его эффект в отношении предотвращения поражения белого вещества головного мозга и снижения когнитивных функций [22]. Ирисин – гормон мышечной ткани, миокин, который играет роль в улучшении метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот, стимулировании липолиза в адипоцитах. Более низкое содержание ирисина отмечено у пациентов с СД 2 типа [23]. Установлено также, что ирисин может оказывать положительное влияние на когнитивные функции [24].

Таким образом, несмотря на очевидную связь между СД 2 типа и ЦВЗ, гуморальные маркеры реализации



структурных изменений вещества головного мозга и клинически значимые когнитивные расстройства при этой сочетанной патологии на сегодняшний день недостаточно изучены.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка характера, а также взаимосвязи клинико-нейровизуализационных изменений и биомаркеров, отражающих комплекс метаболических и гормональных нарушений у пациентов с хроническими ЦВЗ, с учетом влияния СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование были включены 102 человека. Их разделили на две группы – основную и контрольную. Первую, основную группу составили 72 пациента с хронической цереброваскулярной патологией, которые в свою очередь были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 35 пациентов с ЦВЗ и СД 2 типа. Их возраст составил 65 [58; 70] лет. Вторая подгруппа была сформирована из 37 лиц с ЦВЗ, но без СД. Возраст пациентов данной подгруппы составил 62 [58; 66] года. Во вторую, контрольную группу вошли 30 человек в возрасте 63 [58; 64] лет без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга.

Критерии включения в исследование:

- ✓ наличие хронических ЦВЗ: подостро нарастающая хроническая ишемия головного мозга (по типу дисциркуляторной энцефалопатии);
- ✓ возраст 50–70 лет;
- ✓ наличие СД 2 типа (для первой подгруппы).

Критерии невключения в исследование:

- ✓ нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- ✓ тяжелая соматическая или психическая патология;
- ✓ острые инфекционные заболевания в последние шесть месяцев;
- ✓ выраженные КН (≤ 15 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA));
- ✓ СД 1 типа и другие специфические типы диабета.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ отказ пациента от продолжения исследования;
- ✓ выявление клинических и визуализационных признаков нейродегенеративного процесса, в том числе болезни Альцгеймера;
- ✓ противопоказания к проведению МРТ.

Всем пациентам проводилось общеклиническое и неврологическое обследование.

Все обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз хронических ЦВЗ устанавливался по результатам клинического осмотра и изучения анамнеза и подтверждался результатами инструментального обследования, в том числе ультразвукового и нейровизуализационного.

Когнитивный статус оценивался по шкале MoCA и Адденбрукской шкале оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's Cognitive Examination III,

ACE-III). Результат менее 26 баллов по шкале MoCA трактовался как наличие КН.

Проводился также клинический и биохимический анализ крови. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли с использованием гематологического импедансного анализатора Nihon Kohden MEK-7300K (Япония), автоматического биохимического анализатора Konelab 30i (Финляндия) с помощью наборов реагентов Randox (Великобритания), «Вектор-Бест» (Россия), Agappe (Швейцария) и экспресс-анализатора Wondfo Finecare FIA FS-113 (Китай). Определение специфических биомаркеров, таких как КПП, адипонектин и ирисин, в сыворотке/плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом сэндвич-типа. Индекс триглицериды/глюкоза рассчитывали по формуле: $\ln [(триглицериды \text{ натошак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (глюкоза \text{ плазмы натошак (ммоль/л)} \times 18,018018)] / 2$.

Антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)) оценивали при нахождении пациента в легкой одежде, без обуви. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $масса \text{ (кг)} / \text{рост, возведенный в квадрат (м}^2\text{)}$.

Оценку состояния серого и белого вещества головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Prisma (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 64-канальной радиочастотной катушки.

Для статистического анализа полученных результатов использовали программный пакет StatTech v. 4.11.2 (Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). В отсутствие нормального распределения количественные данные представляли в виде медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли.

При анализе данных для несвязанных совокупностей применяли параметрический метод – Т-тест, для количественных переменных с ненормальным распределением и для сравнения по ранговой переменной – тест Манна – Уитни. Для сравнения по категориальным переменным использовали χ^2 Пирсона или критерий Фишера. При анализе всех участников для оценки связи между количественными переменными применяли параметрический метод – корреляционный анализ Пирсона.

Для сравнения лабораторных показателей применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным внутригрупповым анализом по U-критерию Манна – Уитни. Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода использовали метод логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью



логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Дискриминационную способность количественных признаков в прогнозировании определенного исхода оценивали с помощью ROC-анализа. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off устанавливали по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В основной группе по сравнению с контрольной группой имела место отягощенность по факторам риска

Таблица 1. Клинико-метаболическая и нейровизуализационная характеристика обследованных

Показатель	Группа 1 (основная) (n = 72)	Группа 2 (контрольная) (n = 30)	p	Подгруппа 1 группы 1 (пациенты с ЦВЗ и СД 2 типа) (n = 35)	Подгруппа 2 группы 1 (пациенты с ЦВЗ без СД 2 типа) (n = 37)	p
<i>Антропометрические показатели и артериальная гипертензия</i>						
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	63,5 [58,0; 68,0]	63 [58; 64]	0,233	65 [58; 70]	62 [58; 66]	0,114
Пол, n (%):						
■ мужской	32 (44,4)	11 (36,7)	0,469	14 (40)	18 (49)	0,584
■ женский	40 (55,6)	19 (63,3)		21 (60)	19 (51)	
АГ, n (%):						
■ 1-я степень	8 (11)	10 (33,3)	< 0,001	4 (12)	4 (11)	0,76
■ 2-я степень	41 (57)	4 (13,3)		19 (54)	22 (59)	
■ 3-я степень	23 (32)	–		12 (34)	11 (30)	
ИМТ, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	30,1 [28,0; 33,3]	26,0 [24,7; 29,0]	0,002	30,4 [28,2; 33,3]	28,7 [25,3; 32,3]	0,033
<i>Неврологическая симптоматика</i>						
Вестибуло-агактический синдром, n (%)	72 (100)	–	–	35 (100)	37 (100)	1
Цефалгический синдром, n (%)						
Астенический синдром, n (%)	35 (49,0)			20 (57,0)	15 (40,5)	0,329
Пирамидная симптоматика, n (%)	43 (60,0)			28 (80,0)	15 (40,5)	< 0,001
Чувствительные нарушения, n (%)	15 (21,0)			8 (22,8)	5 (13,5)	0,41
Умеренные когнитивные нарушения, n (%)	35 (48,6)			22 (62,8)	13 (35,0)	0,001
	51 (71,0)			29 (82,8)	22 (59,4)	0,039
Оценка по шкале MoCA, баллы (Me [Q1; Q3])	25,0 [23,7; 26,0]	30,0 [29,0; 30,0]	< 0,001	24,0 [23,0; 25,0]	25,0 [24,0; 26,0]	< 0,001
Оценка по шкале ACE-III, баллы (Me [Q1; Q3])	90,0 [87,7; 93,0]	99,0 [98,0; 100,0]	< 0,001	89,0 [84,0; 90,0]	91,0 [89,0; 94,0]	< 0,001
<i>Метаболические параметры</i>						
Глюкоза, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	5,7 [5,1; 6,8]	4,9 [4,2; 5,1]	< 0,001	6,8 [6,0; 8,1]	5,1 [4,9; 5,4]	< 0,001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	1,8 [1,3; 2,4]	1,80 [1,54; 2,40]	0,6	3,3 [2,8; 3,5]	3,0 [2,7; 3,2]	0,858
Общий холестерин, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	4,8 [4,3; 6,0]	4,3 [4,0; 5,0]	0,001	6,0 [5,8; 6,3]	5,1 [4,8; 5,7]	0,252
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	2,1 [1,8; 2,5]	2,4 [1,9; 2,7]	0,067	1,6 [1,3; 2,0]	2,1 [1,7; 2,4]	0,001
Триглицериды, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	1,25 [1,00; 1,80]	1,0 [0,9; 1,3]	0,012	1,6 [1,2; 2,2]	1,0 [0,8; 1,3]	< 0,001
Длительность СД 2 типа, лет (Me [Q1; Q3])	10 [5; 15]	–	–	10 [5; 15]	–	–
HbA1c, % (Me [Q1; Q3])	5,8 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 5,4]	< 0,001	7,0 [6,3; 8,0]	5,0 [5,0; 5,4]	< 0,001
ИТГ (M ± SD)	4,60 ± 0,32	4,40 ± 0,19	< 0,001	4,81 ± 0,35	4,52 ± 0,25	< 0,001
КПГ, нг/мл (Me [Q1; Q3])	390 [304; 490]	304 [230; 350]	0,004	490 [325; 512]	345 [260; 415]	0,001
Адипонектин, мкг/мл (Me [Q1; Q3])	9,15 [7,40; 15,05]	17,00 [13,93; 18,43]	< 0,001	8,00 [7,35; 11,05]	12,0 [8,0; 16,3]	< 0,001
Ирисин, мкг/мл (Me [Q1; Q3])	11,9 [9,1; 14,8]	14,25 [12,70; 18,90]	0,002	9,80 [8,10; 13,25]	13,8 [11,3; 15,3]	0,001
<i>Нейровизуализационная характеристика</i>						
ГИБВ по шкале Fazekas, n (%):	–	–	–			0,005
■ 0-я степень				3 (8,5)	10 (27,0)	
■ 1-я степень				7 (20,0)	15 (40,5)	
■ 2-я степень				15 (43,0)	10 (27,0)	
■ 3-я степень				10 (28,5)	2 (5,4)	
Лакуны, n (%)	–	–	–	23 (65,7)	23 (62,0)	1
Микрокровоизлияния, n (%)	–	–	–	19 (54,0)	19 (51,0)	0,64
Расширенные ПВП, n (%)	–	–	–	30 (85,0)	35 (94,0)	0,25

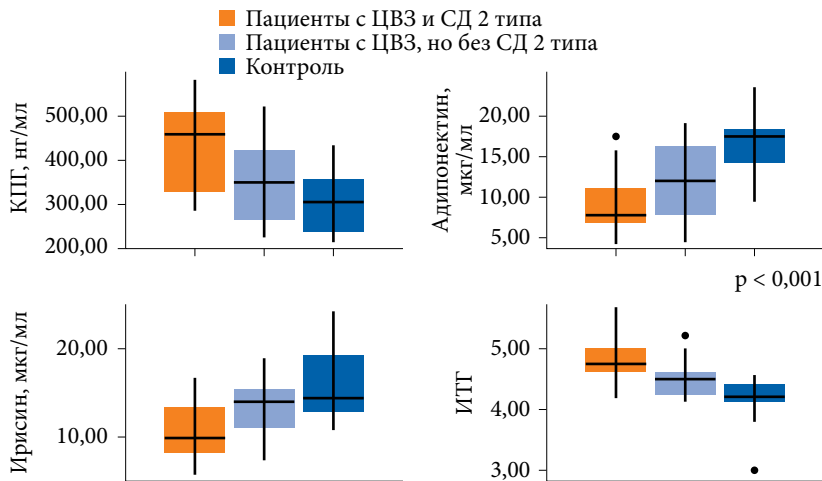


Рис. 1. Метаболические и гормональные маркеры у пациентов с сосудистой патологией головного мозга в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа

Таблица 2. Корреляционный анализ результатов оценки когнитивных функций и метаболических маркеров

Показатель	Адипонектин	ИТГ	КПГ	Ирисин
Оценка по шкале MoCA:				
■ r	0,794	-0,760	-0,697	0,428
■ p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Оценка по шкале ACE-III:				
■ r	0,511	-0,573	-0,378	0,451
■ p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона.

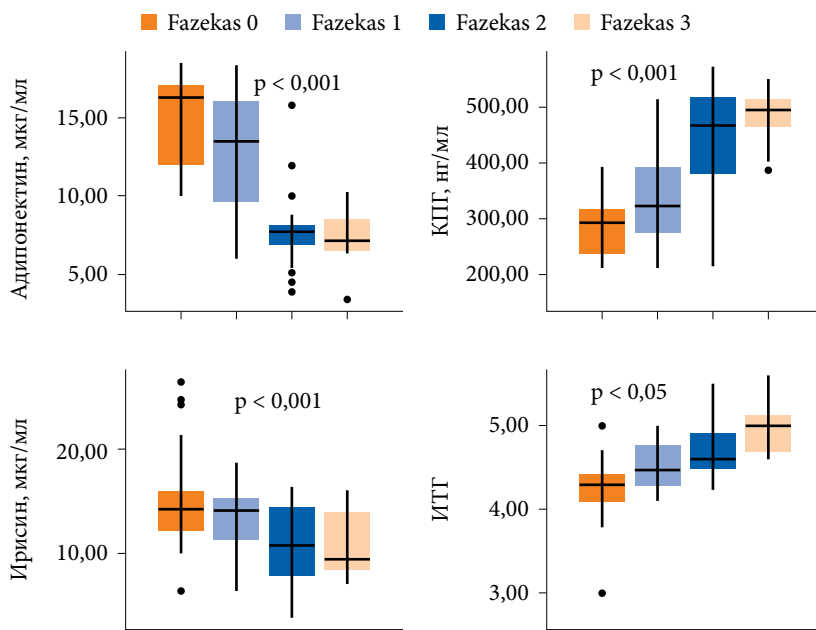


Рис. 2. Значение метаболических и гормональных маркеров у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в зависимости от выраженности гипертензивности белого вещества головного мозга

(АГ, СД 2 типа) и уровню метаболических маркеров (ИТГ, циркулирующие КПГ). Различия также касались содержания гормонов жировой и мышечной ткани – адипонектина и ирисина.

Сосудистая патология головного мозга у включенных в исследование пациентов проявлялась вестибуло-атактическим, цефалгическим и астеническим синдромами, а также пирамидной симптоматикой и чувствительными нарушениями. При этом частота встречаемости вестибуло-атактического и цефалгического синдромов, пирамидной симптоматики оказалась сопоставимой у больных ЦВЗ с и без СД 2 типа. Астенические и чувствительные нарушения чаще фиксировались у лиц с ЦВЗ и СД 2 типа, чем у лиц с ЦВЗ, но без СД 2 типа, – 80,0 против 40,5% ($p < 0,001$) и 62,8 против 35,0% ($p = 0,001$). Анализ результатов оценки когнитивных функций показал, что наличие СД 2 типа сопровождалось повышением частоты встречаемости КН (57 против 27%), статистически значимо худшими результатами по шкале MoCA (24 [23; 25] против 25 [24; 26] баллов) и по шкале ACE-III (89 [84; 90] против 91 [89; 94] балла) (см. табл. 1).

Сопоставление клинко-метаболических параметров пациентов с ЦВЗ в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа не выявило статистически значимых различий по степени АГ, значениям липидограммы (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности). У пациентов с СД 2 типа имели место большие значения ИМТ – 30,4 [28,2; 33,3] против 28,7 [25,3; 32,3] кг/м². Метаболические нарушения у больных первой подгруппы первой группы сопровождалось более высоким уровнем инсулинорезистентности (ИТГ) и КПГ, а также более низкими значениями потенциально протективных гормонов – адипонектина и ирисина (см. табл. 1 и рис. 1).

В ходе нейровизуализационного исследования изменения головного мозга в виде ГИБВ чаще обнаруживали у пациентов с ЦВЗ и СД 2 типа ($p = 0,005$), причем наиболее выраженные (2-я и 3-я степени по шкале Fazekas, или Fazekas 2–3) также имели место в данной подгруппе – 71,5 против 32,4% случаев. В то же время частота выявления лакун, микрокровоизлияний и расширенных ПВП в обеих подгруппах была сопоставимой. Нейровизуализационные характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Для оценки клинко-метаболических ассоциаций был проведен корреляционный анализ когнитивного статуса и уровней исследуемых биомаркеров. Результаты по шкалам MoCA и ACE-III находились в прямой зависимости от содержания адипонектина и ирисина в сыворотке крови и в обратной зависимости от значений КПГ и ИТГ (табл. 2).

Проведенный анализ уровней исследуемых биомаркеров выявил различия у обследованных пациентов в зависимости от степени тяжести поражения белого вещества головного мозга (по шкале Fazekas) (рис. 2 и табл. 3).



Исходя из гипотезы о потенциально нейропротективном воздействии адипонектина на состояние вещества головного мозга, был проведен ROC-анализ результатов нейровизуализации у пациентов с Fazekas 2–3 (рис. 3А).

Установлено, что уровень адипонектина в крови является статистически значимым предиктором выявления Fazekas 2–3 (площадь под кривой – 0,856 (95% ДИ 0,784–0,928; $p < 0,001$)). Пороговое значение адипонектина в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,2 мкг/мл. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели – 74,3 и 89,3% соответственно. Была проанализирована также зависимость наличия КН от уровня адипонектина (рис. 3Б). Установлено, что уровень адипонектина в крови является статистически значимым предиктором выявления КН (площадь под кривой – 0,867 (95% ДИ 0,763–0,972; $p < 0,001$)). Пороговое значение содержания адипонектина в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,0 мкг/мл. Отсутствие КН прогнозировалось при уровне адипонектина выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,0 и 90,2% соответственно.

Обсуждение

Синдемическое взаимодействие церебральных и метаболических расстройств отражается в концепции церебromетаболического здоровья. Наличие СД 2 типа связано со снижением когнитивных функций, механизм которого многокомпонентен [25]. При церебromетаболических расстройствах развитие и прогрессирование поражений головного мозга обусловлено вовлечением сосудов различного диаметра, изменениями системы гемореологии и гемостаза, мета- и нейровоспалением, нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией, дисгликемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к формированию ЦВЗ, церебральной микроангиопатии и КН [25].

Полученные нами результаты подтверждают большую выраженность структурных и функциональных изменений головного мозга у больных ЦВЗ с СД 2 типа.

Результаты нейропсихологического тестирования статистически значимо находились в обратной связи с параметрами, отражающими инсулинорезистентность, глюкозолипидоксичность и накопление продуктов гликирования. Определены такие гуморальные факторы, как гормон жировой ткани адипонектин и миокин ирисин, напрямую ассоциированные с сохранностью когнитивных функций. Это подтверждается и в ряде других наблюдений [26–28]. Общеизвестна зависимость КН от степени структурного поражения вещества мозга при различных неврологических заболеваниях [29–31]. В ходе нашего исследования подтверждена связь между уровнями

Таблица 3. Уровень метаболических и гуморальных биомаркеров в зависимости от степени гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, оцениваемой по шкале Fazekas (Me [Q1; Q3])

Показатель	Fazekas 0	Fazekas 1	Fazekas 2	Fazekas 3
ИТГ	4,3 [4,1; 4,4]	4,47 [4,30; 4,78]	4,6 [4,5; 4,9]	5,00 [4,70; 5,12]
КПП, нг/мл	290 [230; 344]	321 [274; 391]	465 [380; 515]	492 [464; 510]
Адипонектин, мкг/мл	17,0 [13,7; 18,2]	13,50 [9,68; 16,08]	7,7 [7,0; 8,1]	7,15 [6,55; 8,48]
Ирисин, мкг/мл	14,2 [12,2; 15,9]	14,15 [11,45; 15,25]	10,8 [8,0; 14,4]	9,50 [8,65; 13,93]

Примечание. ИТГ: уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 1 составил $p = 0,009$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 2 – $p < 0,001$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 3 – $p < 0,001$; КПП: уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 1 – $p < 0,001$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 2 – $p < 0,001$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 3 – $p < 0,001$; адипонектин: уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 1 – $p = 0,035$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 2 – $p < 0,001$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 3 – $p < 0,001$; ирисин: уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 1 – $p < 0,001$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 2 – $p = 0,006$, уровень значимости различий между Fazekas 0 и Fazekas 3 – $p = 0,021$.

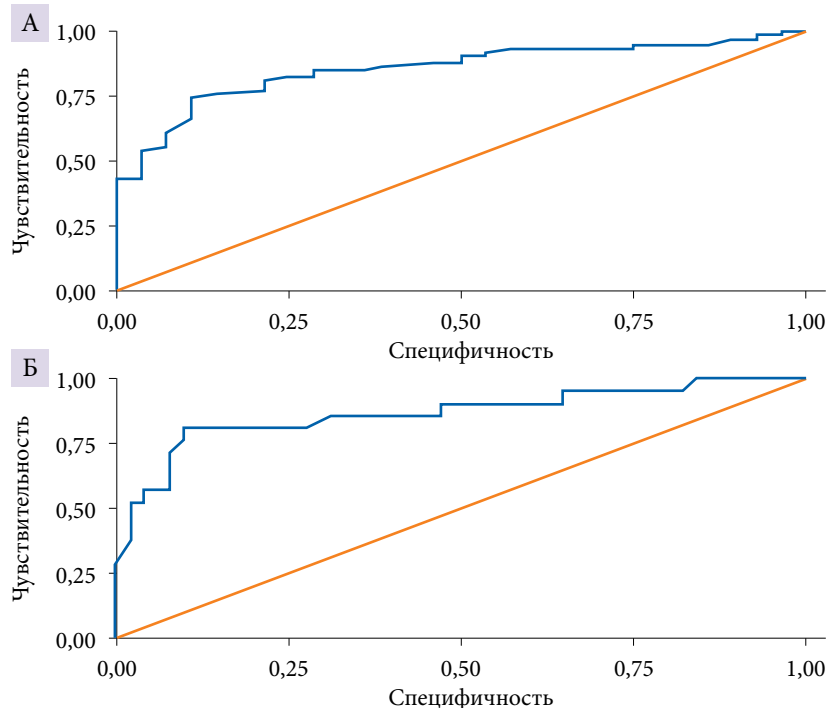


Рис. 3. ROC-анализ связи уровня адипонектина с вероятностью выявления выраженного поражения вещества головного мозга (Fazekas 2–3) (А) и развитием когнитивных нарушений (Б)

исследуемых биомаркеров и выраженностью изменений вещества головного мозга. Наиболее тяжелые повреждения по шкале Fazekas сопровождались более высокими значениями ИТГ и КПП, что подтверждает роль гипергликемии, особенно хронической, а также гиперлипидемии и инсулинорезистентности в генезе нейрокогнитивных расстройств. Интегральным маркером инсулинорезистентности, которая является центральным звеном патогенеза СД 2 типа, является ИТГ, отражающий эффекты повышенного содержания глюкозы и триглицеридов на сосудистую стенку [17, 18].



При рассмотрении роли таких факторов жировой и мышечной ткани, как адипонектин и ирисин, в развитии структурных изменений головного мозга при СД 2 типа было выявлено, что повышенные значения КПП и ИТГ, а также низкие значения ирисина и адипонектина связаны с более тяжелым поражением вещества головного мозга (Fazekas 2–3) и более выраженными когнитивными нарушениями (< 26 баллов по шкале МоСА). Полученные данные могут объясняться потенциальными церебропротективными свойствами этих гормонов [24, 32].

Важным аспектом в подтверждении биомаркерной роли адипонектина у больных ЦВЗ являются полученные пороговые уровни гормона. Более выраженным структурным изменениям головного мозга (Fazekas 2–3) соответствуют значения ниже 11,2 мкг/мл, а наличием КН – значения ниже 13,0 мкг/мл.

Заключение

Сочетание сосудистой патологии головного мозга с СД 2 типа характеризуется более выраженными структурными церебральными изменениями и когнитивными нарушениями, которые в свою очередь ассоциированы с уровнем метаболических и гормональных биомаркеров. Тяжесть когнитивных расстройств и поражения белого вещества головного мозга связана со значениями КПП и ИТГ. Меньшее содержание адипонектина и ирисина в крови обуславливает большую выраженность поражения вещества головного мозга и когнитивной дисфункции. Гормоны жировой и мышечной ткани могут вносить вклад в формирование клинической картины ЦВЗ при СД 2 типа. В связи с этим возможно рекомендовать их оценку для выявления когнитивных нарушений у пациентов с ЦВЗ и СД 2 типа. 🌐

Литература

1. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (10): 591–604.
2. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macaulay-Rambach S.L., et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat. Rev. Neurol.* 2018; 14 (3): 168–181.
3. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л. и др. Экспрессия молекул – компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019; 13 (4): 28–37.
4. Xue M., Xu W., Ou Y.N., et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019; 55: 100944.
5. Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (1): 18–27.
6. Meng X., Du H., Li D., et al. Risk factors, pathological changes, and potential treatment of diabetes-associated cognitive dysfunction. *J. Diabetes.* 2025; 17 (4): e70089.
7. Ehtewish H., Arredouani A., El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (11): 6144.
8. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (1): 90–95.
9. Танащян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (10): 1179–1185.
10. Li Z., Jiang Y.Y., Long C., et al. Bridging metabolic syndrome and cognitive dysfunction: role of astrocytes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 15: 1393253.
11. Wisse L.E., de Bresser J., Geerlings M.I., et al. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. *J. Neurol. Sci.* 2014; 344 (1–2): 32–36.
12. Moran C., Phan T.G., Chen J., et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care.* 2013; 36 (12): 4036–4042.
13. Mankovsky B., Zherdova N., van den Berg E., et al. Cognitive functioning and structural brain abnormalities in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2018; 35 (12): 1663–1670.
14. Simm A., Wagner J., Gursinsky T., et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp. Gerontol.* 2007; 42 (7): 668–675.
15. Liu J., Pan S., Wang X., et al. Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 553.
16. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008; 6 (4): 299–304.
17. Yang Y., Huang X., Wang Y., et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22 (1): 2.
18. Танащян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14 (1): 17–24.



19. Tian N., Song L., Hou T., et al. Association of triglyceride-glucose index with cognitive function and brain atrophy: a population-based study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2024; 32 (2): 151–162.
20. Rebello C.J. Triglyceride-glucose index and cognitive impairment: is cerebral microvascular pathology a link? *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2024; 32 (2): 163–165.
21. Begum M., Choubey M., Tirumalasetty M.B., et al. Adiponectin: a promising target for the treatment of diabetes and its complications. *Life (Basel).* 2023; 13 (11): 2213.
22. Quan H., Yu T., Lin Y., et al. Adiponectin levels are associated with white matter lesions (WMLs) and cognitive impairment. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 9943250.
23. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014; 281 (3): 739–749.
24. Han C., Zhou Z., Kong L., et al. Association between irisin level and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2025; 15 (7): e70662.
25. Танащян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025; 19 (2): 62–73.
26. Arnoldussen I.A., Kiliaan A.J., Gustafson D.R. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 24 (12): 1982–1999.
27. Davis C., Mudd J., Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders. *Neurobiol. Dis.* 2014; 72 Pt. A (Pt. A): 61–71.
28. Zhang F., Hou G., Hou G., et al. Serum irisin as a potential biomarker for cognitive decline in vascular dementia. *Front. Neurol.* 2021; 12: 755046.
29. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (10-3): 6–137.
30. Байков Д.Э., Булякова Г.А., Гашкаримов В.Р. и др. Когнитивные нарушения при повреждениях различных структур головного мозга. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2020; 22 (1): 5–9.
31. Житкова Ю.В. Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (2): 40–45.
32. Forny-Germano L., De Felice F.G., Vieira M.N.D. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019; 12: 1027.

Biomarkers of Cognitive Dysfunction in Patients with Cerebrovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

M.M. Tanashyan, Academician of the RAS, PhD, Prof., A.A. Panina, K.V. Antonova, PhD, N.E. Spryshkov, A.A. Shabalina, PhD, O.V. Lagoda, PhD, A.N. Sergeeva, PhD, G.I. Khvastochenko

Russian Center of Neurology and Neurosciences

Contact person: Anastasiya A. Panina, panina.a.a@neurology.ru

Type 2 diabetes mellitus (DM2) can affect the course of cerebrovascular diseases (CVD). However, the significance of complex metabolic markers, adipokines, and exercins, in the clinic of CVD in DM2 has not been determined.

Aim – to estimate the nature and relationship of clinical and neuroimaging changes and biomarkers reflecting a complex of metabolic and hormonal disorders in patients with chronic CVD and DM2.

Material and methods. 102 people were explored. The first group consisted of 72 patients with CVD: 35 with DM2, 37 without DM2. The age of patients with type 2 diabetes was 65 [58; 70] years, and 62 [58; 66] years without type 2 diabetes. The second group included 30 individuals aged 63 [58; 64] years without CVD. Clinical and neurological research, neuropsychological testing, biochemical blood test and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were performed.

Results. The presence of type 2 diabetes was associated with a higher incidence of cognitive impairment (CI) (57 vs 27%), as well as with worse neuropsychological testing results. The presence of DM2 in patients with CVD was accompanied by higher levels of the triglycerides/glucose index (TGI) and advanced glycation end-products (AGEs) and lower values of adiponectin and irisin. The severity of white matter hyperintensity (WMH) was greater in patients with DM2. The severity of WMH and CI are associated with high values of TGI and circulating AGEs and lower values of adiponectin and irisin. The concentration of adiponectin in the blood is associated with the severity of brain changes. Thus, the probability of detecting WMH (the second and third stages on the Fazekas scale) and CI increased with an adiponectin level of less than 11.2 and 13.0 mcg/ml, respectively.

Conclusions. The combination of vascular pathology and DM2 is characterized by more pronounced structural changes in the brain and CI. The severity of cognitive disorders and the severity of WMH are associated with the levels of AGEs, TGI, adiponectin and irisin in the blood.

Keywords: vascular diseases of the brain, diabetes mellitus, cognitive impairment, adiponectin, irisin, end-products of glycation, triglyceride/glucose index, white matter hyperintensity



Постменопаузальная гиперандрогения

Ф.В. Валеева, д.м.н., проф.¹, Ю.У. Шарипова, к.м.н.¹, З.Р. Алиметова, к.м.н.¹,
Г.Р. Газизова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Зульфия Раисовна Алиметова, alzurg@mail.ru

Для цитирования: Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Алиметова З.Р., Газизова Г.Р. Постменопаузальная гиперандрогения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 46–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-46-49

Постменопаузальная гиперандрогения – состояние, вызванное повышенным содержанием андрогенов вследствие их эндогенной гиперпродукции или избыточного поступления извне в период постменопаузы. Появление симптомов выраженной вирилизации и гирсутизма в этот период чаще всего указывает на повышение их синтеза в яичниках или надпочечниках, связанное с андроген-секретирующими опухолями или текоматозом яичников.

В статье рассмотрен клинический случай пациентки с текоматозом яичников.

Ключевые слова: гиперандрогения, гирсутизм, андроген-секретирующие опухоли, текоматоз яичников

Введение

Гиперандрогения – группа эндокринных нарушений вследствие избыточного количества андрогенов или повышенной чувствительности к ним [1]. В организме женщины андрогены синтезируются тека-клетками яичников, корой надпочечников и периферическими тканями. К основным андрогенам относятся дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 90% продукции которого приходится на надпочечники, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), образующийся только в надпочечниках, андростендион и тестостерон, вырабатываемые как в надпочечниках, так и в яичниках, а также дигидротестостерон, являющийся продуктом конверсии тестостерона в периферических тканях.

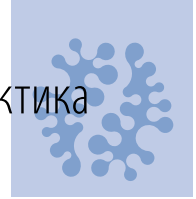
Главным андрогеном считается тестостерон, синтез которого в организме женщин происходит в яичниках, надпочечниках и жировой ткани [2]. Посредством ароматазы тестостерон переходит в эстрадиол, а посредством 5- α -редуктазы – в дигидротестостерон. Основное количество циркулирующего тестостерона находится в связанном с белками состоянии. Так, 30–35% связывается с альбумином, а 60–70% – с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) [1, 3]. Поскольку связывание тестостерона с альбумином довольно слабое, свободная и связанная с альбумином фракции определяются как биодоступный тестостерон. На содержание активной (свободной) фракции тестостерона помимо его продукции влияет уровень ГСПГ.

В период менопаузы происходит истощение фолликулов и снижение выработки тестостерона тека-клетками яичников. При этом повышается синтез тестостерона стромальными клетками из-за усиленной стимуляции лютеинизирующим гормоном. В результате выработка андрогенов яичниками в менопаузе остается примерно на том же уровне. Однако на фоне снижения продукции эстрогенов яичниками снижается уровень ГСПГ, что в конечном итоге обуславливает относительное преобладание андрогенов [4–6]. Поэтому в данный период жизни женщин помимо типично менопаузальных могут появиться андрогензависимые симптомы, например усиленный рост волос на лице, истончение волос из-за относительного избытка андрогенов [7].

Таким образом, к развитию гиперандрогении в постменопаузе может приводить снижение концентрации ГСПГ (с повышением фракции свободного тестостерона), избыточный синтез андрогенов (в яичниках или надпочечниках), снижение активности ароматазы (с подавлением конверсии тестостерона в эстрадиол), повышение активности 5- α -редуктазы (с усилением конверсии тестостерона в дигидротестостерон) [4, 5, 8].

Клиническая картина гиперандрогении представлена гирсутизмом, акне, андрогенной алопецией или симптомами вирилизации.

Гирсутизм проявляется усиленным ростом терминальных волос на верхней губе, подбородке, груди, верхней и нижней части спины, животе выше и ниже



пупка, плечах, бедрах. Его выраженность определяется по шкале Ферримана – Голлвея. Каждая из девяти андрогензависимых зон оценивается от нуля до четырех баллов в зависимости от полного отсутствия волос или выраженного их роста по мужскому типу. Степень гирсутизма обусловлена этнической принадлежностью. Патология диагностируется при сумме баллов $\geq 6-8$ (по некоторым данным, при сумме баллов $\geq 4-6$). Сумма от 8 до 15 баллов характерна для легкой степени гирсутизма, от 16 до 25 баллов – для умеренной степени, более 25 баллов – для выраженного (тяжелого) гирсутизма [1, 9–11].

Развитие акне связывают с повышенным уровнем андрогенов. На данный момент времени общепринятой системы оценки акне не существует [8].

Появление андрогенной алопеции в лобно-теменной области объясняют влиянием 5- α -редуктазы в волосяных фолликулах и повышенным уровнем дигидротестостерона [12]. Для оценки степени алопеции используется шкала Людвиг.

К симптомам вирилизации относят увеличение клитора ($> 1,5 \times 2,5$ см) [13], барифонию (огрубение голоса) и атрофию молочных желез [14].

Наиболее распространенной причиной абсолютного избытка андрогенов в постменопаузе считается синдром поликистозных яичников, проявляющийся легкими или умеренными симптомами гиперандрогении без вирилизации [15]. Наличие в анамнезе менструальных нарушений или поликистозных яичников наряду с уровнем тестостерона в сыворотке менее 2 нмоль/л чаще всего подтверждает этот наиболее вероятный диагноз [16, 17].

Легкие симптомы гиперандрогении у пациенток в период менопаузы могут быть вызваны относительным избытком андрогенов, что связано с переходом к менопаузе. Однако прогрессирование гирсутизма или нарастание симптомов вирилизации должны вызвать настороженность в отношении развития гипертекоза яичников, а также андроген-секретирующей опухоли яичников или надпочечников [18].

Для гипертекоза яичников характерен повышенный синтез тестостерона (> 5 нмоль/л) лютеинизированными тека-клетками яичников, при этом уровень остальных андрогенов остается в пределах референса [15, 19]. Андроген-секретирующие опухоли яичников (опухоль из клеток Сертоли, Сертоли – Лейдига, Лейдиг-клеточные опухоли) – андробластомы – секретируют андрогены, а текомы и гранулезно-клеточные опухоли – эстрогены и иногда андрогены [15]. Андробластомы сопровождаются повышением уровня тестостерона более 5 нмоль/л, а также повышенным уровнем андростендиона и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). Гранулезно-клеточные опухоли обычно вырабатывают эстрадиол и/или тестостерон, а также антимюллеров гормон и ингибин В [20–22]. Андроген-секретирующие опухоли надпочечников встречаются реже, проявляются симптомами вирилизации с повышением уровня надпочечниковых андрогенов – ДГЭА и ДГЭА-С, а также тестостерона

и кортизола, что требует исключения гиперкортицизма [15]. При этом все андроген-секретирующие опухоли характеризуются быстро нарастающими симптомами вирилизации и нуждаются в оперативном лечении.

Клинический случай

Пациентка 64 лет обратилась к эндокринологу с жалобами на охриплость, огрубение голоса, избыточный рост волос над верхней губой, на подбородке, груди и животе, в лобковой области, на наружных половых органах, предплечьях, внутренней поверхности бедер, коленях и голенях. Впервые изменение тембра голоса и избыточный рост волос над верхней губой отметила в 59 лет. Далее присоединился усиленный рост жестких пигментированных волос на подбородке, туловище, верхних и нижних конечностях. Пациентка была осмотрена врачом-гинекологом, клиторомегалии не выявлено.

При осмотре рост составлял 167 см, вес – 64 кг, индекс массы тела – 22,9 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Выявлены гирсутизм умеренной степени (19 баллов по шкале Ферримана – Голлвея) и алопеция в лобно-теменной области. При гормональном исследовании обнаружено изолированное повышение уровня тестостерона (> 5 нмоль/л) на фоне незначительного увеличения уровня 17-ОНП и нормальных показателей андростендиона, ДГЭА-С и ингибина В (таблица).

На следующем этапе были проведены инструментальные исследования.

Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, матка имеет четкие, неровные контуры, положение anteversion-flexio, размер – 32 × 23 × 36 мм, форма грушевидная. Миометрий: структура неоднородная, из передней стенки, ближе ко дну, исходит субсерозный миоматозный узел размером 8,2 × 7,9 мм. Эндометрий: гиперэхогенный,

Результаты гормонального исследования

Показатель	При первом обращении	Через четыре месяца	Референсные значения
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	25,1	–	18,0–114,0
Тестостерон свободный (расчетный), пмоль/л	284,89	–	24,00–129,00
Кортизол, мкг/дл	–	12,7	3,7–19,4
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	–	42,78	1,27–19,26
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	–	16,0	1,2–8,6
Тестостерон общий, нмоль/л	12,50	19,80	0,43–1,24
Дегидроэпиандростерона сульфат, мкг/дл	57,4	65,2	29,7–182,2
Андростендион, нг/мл	2,67	1,39	0,25–2,72
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,30	3,48	0,40–1,50
Ингибин В, пг/мл	–	< 10,0	< 10,0



линейный, каждый слой до 1,0–1,4 мм, контуры четкие, ровные. Шейка матки: длина – 36 мм, цервикальный канал расширен до 4 мм анэхогенным содержимым. Эндцервикс утолщен, слабо гиперэхогенный, складчатый, с единичными сигналами кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК). Правый яичник: контуры четкие, ровные, положение обычное, размер – 25 × 12 × 16 мм, объем – 2,51 см³. Структура неравномерно уплотнена, с нечеткими участками сниженной эхогенности диаметром до 7 мм, единичные сигналы кровотока при ЦДК. Левый яичник: контуры четкие, ровные, положение обычное, размер – 21 × 20 × 19 мм, объем – 4,17 см³. Структура неравномерно уплотнена, с нечеткими участками сниженной эхогенности диаметром до 9 мм, единичные сигналы кровотока при ЦДК. Позадиматочное пространство: свободной жидкости не выявлено.

Заключение: УЗИ-признаки инволютивных изменений органов малого таза, серозоцервикса, эндцервицита (под вопросом). Объем яичников не соответствует сроку постменопаузы (после десяти лет менопаузы объем яичника составляет около 1,5 см³). Согласно результатам УЗИ надпочечников: в проекции патологических образований достоверно не обнаружено.

Компьютерная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием выявила липому поджелудочной железы, кисты почек, гиперденное содержимое левой почки – конкремент.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. Матка: положение anteversion-flexio, размер – 42 × 42 × 29 мм, полость матки не деформирована. Эндометрий: толщина – 1,5 мм, структура неомогенная. Миометрий: структура неоднородная, субсерозно по переднему контуру визуализируется четко очерченное образование гомогенной структуры размером 10 × 9 × 7 мм. Шейка матки: длина – 23 мм, эндцервикс диффузно утолщен до 7 мм (по заднему контуру), строма содержит единичные кисты до 2 мм, цервикальный канал не расширен. Влагалище: без структурных изменений.

Литература

1. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. Доктор.Ру. 2018; 6 (150): 49–55.
2. Baber R.J., Panay N., Fenton A. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (Suppl. 2): 109–150.
3. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С. и др. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии (клиническая лекция). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14 (2): 101–106.
4. Gershagen S., Doeberl A., Jeppsson S., Rannevik G. Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study. *Fertil. Steril*. 1989; 51 (4): 616–621.
5. Burger H.G., Dudley E.C., Cui J., et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (8): 2832–2838.

Яичники: однородной структуры, справа размер – 20 × 18 × 24 мм, объем – 4,32 см³, слева размер – 25 × 24 × 27 мм, объем – 8,1 см³.

Заключение: МРТ-картина лейомиомы тела матки, гиперплазии шейки матки, инволютивных изменений матки и яичников.

С учетом жалоб, клинических и лабораторных данных в пользу гиперандрогении, повышения уровня тестостерона более 5 нмоль/л, двустороннего увеличения размера яичников, не соответствующего сроку постменопаузы, отсутствия образований в яичниках и надпочечниках был установлен диагноз: клинко-лабораторная гиперандрогения, текоматоз яичников.

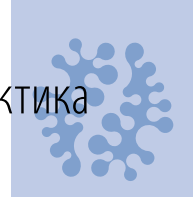
Пациентке рекомендовано хирургическое лечение.

Заключение

В представленном клиническом случае проводился поиск причин, вызвавших клиническую и лабораторную гиперандрогению. Прежде всего исключались андроген-секретирующие опухоли яичников и надпочечников, ятрогенные формы гиперандрогении, вызванные приемом препаратов тестостерона.

Анализ данных литературы показал, что гипертекоз яичников проявляется медленным развитием тяжелых симптомов гиперандрогении у женщин в пери- или постменопаузе, его распространенность в период постменопаузы составляет 9,3% [15]. Гипертекоз яичников необходимо дифференцировать с андроген-секретирующими опухолями как надпочечников, так и яичников. Для подтверждения диагноза рекомендовано гистологическое исследование. В среднем объем яичников в постменопаузе составляет 2,20 ± 0,01 см³, но не более 5,0 см³. При текоматозе объем яичников может достигать 10 см³ [23–25].

У пациенток с гиперандрогенией подход к лечению во многом зависит от тяжести ее проявлений. При обнаружении опухоли яичника или тяжело го гипертекоза показана двусторонняя овариоэктомия. ❁



6. Torr ns J.I., Sutton-Tyrrell K., Zhao X., et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009; 16 (2): 257–264.
7. Hirschberg A.L. Approach to investigation of hyperandrogenism in a postmenopausal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; 108 (5): 1243–1253.
8. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. Androgen excess: investigations and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 98–118.
9. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br. J. Dermatol.* 1977; 97 (3): 247–254.
10. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023; 108 (10): 2447–2469.
11. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68 (2): 112–127.
12. Price V.H. Androgenetic alopecia in women. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2003; 8 (1): 24–27.
13. Tagatz G.E., Kopher R.A., Nagel T.C., Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. *Obstet. Gynecol.* 1979; 54 (5): 562–564.
14. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022; 25 (2): 109–117.
15. Elhassan Y.S., Idkowiak J., Smith K., et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (3): 1214–1223.
16. Mill n-de-Meer M., Luque-Ramírez M., Nattero-Chávez L., Escobar-Morreale H.F. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29 (6): 741–772.
17. Schmidt J., Br nnstr m M., Landin-Wilhelmsen K., Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 2178–2185.
18. Sarfati J., Moraillon-Bougerolle M., Christin-Maitre S. Hyperandrogenism after menopause: ovarian or adrenal origin? *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2022; 50 (10): 675–681.
19. Brown D.L., Henrichsen T.L., Clayton A.C., et al. Ovarian stromal hyperthecosis: sonographic features and histologic associations. *J. Ultrasound Med.* 2009; 28 (5): 587–593.
20. Fleckenstein G., Sattler B., Hinney B., et al. Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie*. 2001; 24 (3): 286–291.
21. Healy D.L., Burger H.G., Mamers P., et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (21): 1539–1542.
22. Rey R., Sabourin J.C., Venara M., et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum. Pathol.* 2000; 31 (10): 1202–1208.
23. Krug E., Berga S.L. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99 (5 Pt. 2): 893–897.
24. Rousset P., Gompel A., Christin-Maitre S., et al. Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32 (5): 694–699.
25. Yance V.R.V., Marcondes J.A.M., Rocha M.P., et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 177 (1): 93–102.

Postmenopausal Hyperandrogenism

F.V. Valeeva, PhD, Prof.¹, Yu.U. Sharipova, PhD¹, Z.R. Alimetova, PhD¹, G.R. Gazizova, PhD²

¹ Kazan State Medical University

² LiLC 'Samson'

Contact person: Zulfiya R. Alimetova, alzburg@mail.ru

Postmenopausal hyperandrogenism is a condition caused by an increased androgen content due to endogenous overproduction or excessive external intake during postmenopause. The appearance of symptoms of severe virilization and hirsutism during this period most often indicates an increase in their synthesis in the ovaries or adrenal glands associated with androgen-producing tumors or ovarian tecomatosis. The article presents a clinical case of a patient with ovarian tecomatosis.

Keywords: hyperandrogenism, hirsutism, androgen-producing tumors, ovarian tecomatosis



Ибандроновая кислота: клиническая эффективность и новые возможности использования

О.Б. Ершова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Борисовна Ершова, yarosteoporosis@list.ru

Для цитирования: Ершова О.Б. Ибандроновая кислота: клиническая эффективность и новые возможности использования. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 50–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-50-56

Остеопороз – очень распространенное прогрессирующее заболевание, сопровождающееся низкоэнергетическими переломами, вызывающими тяжелые последствия. Для лечения остеопороза используются препараты с разным механизмом действия. Основной целью антирезорбтивной терапии является сведение к минимуму микроповреждений кости, а также повышение ее прочности и структурной целостности. Ибандронат – специфический и мощный азотсодержащий бисфосфонат, применяемый при постменопаузальном остеопорозе. Ежедневный пероральный прием ибандроната способствует эффективной борьбе с вертебральными и невертебральными переломами у больных постменопаузальным остеопорозом. Результаты исследований свидетельствуют, что эффективность перорального ибандроната в дозе 150 мг/мес в снижении риска невертебральных переломов аналогична эффективности других бисфосфонатов. Известно также, что у пациентов, принимающих высокие дозы стероидов, внутривенное введение бисфосфонатов до развития остеонекроза может предотвратить быстрое разрушение головки бедренной кости и потенциально отсрочить время хирургического вмешательства. Накопленный клинический опыт и современные научные данные обосновывают целесообразность применения ибандроновой кислоты не только для лечения остеопороза и профилактики остеопоротических переломов, но и в перспективе для предотвращения развития остеонекроза головки бедренной кости.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, переломы, ибандроновая кислота, остеонекроз

Остеопороз (ОП) – хроническое метаболическое заболевание, связанное с потерей костной массы. Патология длительное время может протекать бессимптомно. Первым его симптомом часто является перелом кости, который в дальнейшем приводит к другим тяжелым последствиям и даже смерти. Это практически неизбежная проблема в пожилом возрасте. Она затрагивает 200 млн человек во всем мире и, как следствие, ложится тяжелым бременем на общественную систему здравоохранения [1].

Согласно данным Международного фонда остеопороза, каждые три секунды происходит одна новая операционная травма или перелом, что в среднем составляет около 8,9 млн переломов в год [2]. В США более 61 млн лиц старше 60 лет страдают

от осложнений остеопороза, около 30% женщин в период постменопаузы имеют диагноз «остеопороз». Расходы на лечение остеопоротических переломов и связанной с ними заболеваемости в Канаде, США и Европе составляют от 5,0 до 6,5 трлн долл. США [3]. Для лечения ОП используются препараты с разным механизмом действия. Основной целью антирезорбтивной терапии является сведение к минимуму микроповреждений кости, повышение ее прочности и структурной целостности [4].

Действие антирезорбтивных препаратов может быть направлено на уменьшение резорбции или регулирование ремоделирования костной ткани. При этом идеальное средство должно обеспечивать длительную биологическую эффективность с минимальными побочными реакциями.



Бисфосфонаты

В последние 25 лет бисфосфонаты (БФ) стали основой лечения постменопаузального остеопороза. Обычно их используют в качестве средства первой линии терапии остеопороза [5]. Препараты данной группы значительно снижают резорбцию костной ткани и повышают минеральную плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника и других частях скелета за счет прямого ингибирующего воздействия на остеокласты.

Бисфосфонаты являются аналогами неорганического пирофосфата [5]. Благодаря уникальному химическому и структурному сходству с пирофосфатом БФ присоединяются к участкам связывания гидроксиапатита (участкам активной резорбции) на поверхности кости и ингибируют костную резорбцию. Бисфосфонаты вводятся перорально или внутривенно. Для лечения ОП используются такие БФ, как алендронат и ризедронат (таблетки), ибандронат (таблетки или раствор для внутривенного введения) и золедроновая кислота (раствор для внутривенного введения). Данные препараты не только повышают прочность кости, но и минимизируют потерю костной массы.

Ибандронат

Ибандронат – специфический и мощный азотсодержащий бисфосфонат, используемый для лечения постменопаузального остеопороза. Ибандронат уменьшает резорбцию костной ткани за счет снижения дифференцировки и созревания предшественников остеокластов и способствует гибели остеокластов, что приводит к увеличению МПК. Механизм действия ибандроната на костную ткань основан на его аффинном взаимодействии с кристаллами гидроксиапатита, который является частью внеклеточного минерального матрикса [6]. Связывание с участком-мишенью позволяет препарату взаимодействовать со зрелыми остеокластами во время резорбции и усиливает селективный апоптоз остеокластов. Ежедневный пероральный прием ибандроната при постменопаузальном ОП способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов. Установлено, что на фоне такой терапии МПК в позвоночнике и бедре увеличивалась, а костная резорбция снижалась до пременопаузального уровня. Ежемесячный пероральный прием ибандроната также может быть надежным и эффективным терапевтическим средством у пациентов с постменопаузальным ОП, осложненным диабетом [7].

Как было отмечено ранее, ибандронат разрешен для лечения ОП у женщин в период постменопаузы при наличии повышенного риска переломов. Первоначально для применения в этих целях он был одобрен в 2004 г. Европейским агентством по лекарственным средствам. Так, в исследовании BONE фазы III было показано снижение риска новых морфометрических переломов позвонков на 62% при приеме один раз в день 2,5 мг ибандроната в течение трех лет

по сравнению с применением в тот же период плацебо [8]. Позже владелец регистрационного удостоверения подал заявку на продление срока его действия, чтобы получить одобрение других режимов дозирования. Согласно результатам третьего этапа исследования MOBILE, в течение двух лет наблюдения эффект от приема 150 мг ибандроната один раз в месяц оказался более выраженным, чем эффект от приема 2,5 мг ибандроната один раз в день, в отношении увеличения МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости [9]. Результаты исследования DIVA фазы III подтвердили целесообразность внутривенных инъекций ибандроната в дозе 3 мг каждые три месяца [10]. В настоящее время ибандронат выпускается в виде таблеток по 150 мг и раствора для инъекций по 3 мг. В проведенных ранее плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях установлена эффективность ибандроната преимущественно в отношении снижения риска вертебральных переломов. Экспериментальные данные о способности ибандроната предотвращать невертебральные переломы противоречивы. Однако post hoc анализ результатов исследования BONE показал, что ибандронат снижал риск невертебральных переломов у пациентов из группы высокого риска (МПК в шейке бедра < -3,0 стандартного отклонения (SD)) [8].

В работе, проведенной D. Mendes и соавт., ежемесячная терапия ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом оказалась более эффективной при более низких исходных показателях T-критерия и достоверно снижала риск переломов позвонков и бедра [11]. Целью данного исследования была оценка эффективности ибандроната в профилактике связанных с остеопорозом вертебральных и невертебральных переломов. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и Embase до 7 февраля 2022 г. Для анализа отбирали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), метаанализы, экспериментальные и обсервационные исследования, в которых оценивались взрослые пациенты, получавшие ибандронат с целью профилактики остеопоротических переломов. Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Всего в анализ были включены восемь ссылок из четырех РКИ, семи метаанализов и шести наблюдательных исследований. В РКИ ибандронат, принимаемый перорально, превосходил плацебо в отношении профилактики вертебральных переломов. Однако используемые дозы были ниже рекомендованных. Метаанализ подтвердил эти результаты и продемонстрировал, что адекватные дозы ибандроната, принимаемого перорально, снижали риск развития и невертебральных переломов по сравнению с приемом недостаточных доз препарата. В наблюдательных исследованиях пероральный прием ибандроната в рекомендованных дозах уменьшал риск вертебральных переломов по сравнению с отсутствием лечения или приемом ризедроната и алендроната, а также риск развития невертебральных



переломов по сравнению с лечением ризедронатом или алендронатом. При этом риск переломов бедра оказался сопоставимым при приеме ибандроната и других пероральных БФ. Авторы работы сделали вывод об убедительности доказательств того, что ибандронат снижает риск переломов позвонков при постменопаузальном ОП. Они также отметили, что имеющиеся данные свидетельствуют о способности ибандроната, применяемого в рекомендованных дозах, снижать риск невертебральных переломов по сравнению с приемом недостаточных доз ибандроната, а также ризедроната или алендроната [11]. Таким образом, ибандронат показан для лечения ОП у женщин с повышенным риском переломов. Преимущество такого лечения заключается в больших интервалах между приемами ибандроната по сравнению с таковыми при использовании других пероральных БФ, что позволяет уменьшить побочные эффекты.

В систематический обзор и метаанализ, проведенный С. Alves и соавт., были включены шесть наблюдательных исследований, в которых оценивался эффект ибандроната в снижении риска невертебральных переломов [12]. Одно исследование было проведено в Корею, одно в Германии и четыре в США. Объем выборки варьировался от 2166 до 95 802, среднее время наблюдения составило от 0,6 года до трех лет. В четырех исследованиях ибандронат назначался перорально в дозе 150 мг/мес, в двух исследованиях – внутривенно. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральный прием ибандроната в дозе 150 мг/мес способствовал снижению риска перелома позвонков (относительный риск 0,84 при 95%-ном доверительном интервале 0,76–0,94). Результаты были аналогичными, когда сравнение ограничивалось приемом 150 мг ризедроната один раз в месяц. Однако различия отсутствовали, когда в качестве сравнения использовали другие пероральные БФ. Речь, в частности, идет о алендронате/ризедронате, принимаемых еженедельно. Риск перелома бедра был сопоставим при пероральном приеме ибандроната в дозе 150 мг/мес и других БФ. Был сделан вывод, что пероральный прием ибандроната в дозе 150 мг/мес может быть таким же эффективным в снижении риска невертебральных переломов, как и пероральный прием других бисфосфонатов. Однако небольшое количество включенных в анализ исследований, а также неоднородность их демографических и методологических характеристик препятствовали проведению тщательной оценки согласованности результатов.

В последние годы все больший интерес вызывает вопрос: влияют ли БФ на остеобласты, препятствуя таким образом заживлению переломов, или, напротив, обладают анаболическим эффектом?

Попытку оценить, как бисфосфонаты влияют на остеобласты, предприняли Н. Nadad и соавт. [13]. Ученые обобщили результаты исследований *in vitro* о влиянии БФ на клетки линии остеобластов. Было найдено 689 статей, в том числе 298 статей

в PubMed/MEDLINE, 358 статей в Web of Science и 33 статьи в Cochrane, в которых описывалось воздействие БФ на остеобласты. После удаления дубликатов отобраны 544 публикации по названию и аннотации. Оставлено 47 полных текстов. После применения критериев включения и исключения в обзор были включены 36 статей, в которых рассматривались препараты первого поколения (этидронат и клодронат), а также препараты второго и третьего поколения, содержащие азот (памидронат, олпадронат, алендронат, ибандронат, ризедронат и золедроновая кислота). Первичная культура клеток в большинстве случаев была получена с использованием линий остеобластных клеток, в основном линии MG-63, а также линий клеток из кальварии мыши C57BL/6 (MC3T3-E1), стволовых клеток костного мозга человека и крыс (BMSCs), мононуклеарных клеток костного мозга крыс или мышей (BMMCs), стволовых клеток периодонтальной связки (PDLSCs), линии остеоцитоподобных клеток мыши (MLO-Y4), эпителиоподобных клеток крысы линии Спрег-Доули (UMR 106-01), линии клеток остеосаркомы (ROS 17/2.8, UMR-106-1 и SAOS-2) и клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы (HCC1). Однако некоторые исследователи также использовали клетки остеобластов человека (HOBs) или остеобласты, полученные из кальварии крыс.

В целом воздействие золедроновой кислоты на остеобластоподобные клетки оказалось более негативным, чем влияние других БФ. Золедроновая кислота приводила к снижению их жизнеспособности, пролиферации, адгезии, миграции и минерализации. Во многих исследованиях воздействие золедроната на клетки носило дозозависимый характер, что приводило к усилению цитотоксических эффектов. Кроме того, была продемонстрирована способность золедроновой кислоты влиять на экспрессию белков. Только в четырех исследованиях оценивалось влияние ибандроната на остеобластоподобные клетки. Установлено, что ибандроновая кислота может снижать их жизнеспособность, адгезию, миграцию и пролиферацию за счет увеличения процента клеток в фазах G₀/G₁ и уменьшения процента клеток в фазах G₂/M. Продемонстрировано, что ибандронат способен уменьшать экспрессию циклина D1, но увеличивать экспрессию гена COL1A1, а также генов MSX1, MSX2 и DLX5 с течением времени. Был сделан вывод, что влияние БФ на клеточные линии остеобластов, по-видимому, варьируется в зависимости от типа используемого лекарственного средства, а также от концентрации и продолжительности его применения, что может приводить либо к стимуляции, либо к ингибированию остеогенеза. При сравнении азотсодержащих и не содержащих азот БФ наблюдаются различия в клеточных реакциях остеобластов, включая пролиферацию, экспрессию генов и минерализацию. Клиническая польза от лечения заболеваний костей чаще перевешивает потенциальные риски [13]. Оценивалась также возможность использования БФ для лечения и профилактики развития



остеонекроза, что стало особенно актуальным в связи с пандемией COVID-19. Согласно данным А.Н. Торгашина и С.С. Родионовой, остеонекроз наблюдался у 5–58% пациентов с тяжелой формой COVID-19 [14]. В большинстве случаев поражалась головка бедренной кости. Однако остеонекроз выявляли и в мышечках бедренной и большеберцовой костей, и в головке плечевой кости, и в таранной и пяточной костях, а также в других частях скелета. Считается, что остеонекроз на фоне COVID-19 может развиваться как из-за прямого повреждения вирусом сосудов костной ткани, так и из-за негативного влияния на костную ткань глюкокортикоидов, применяемых для лечения инфекции. Среди нетравматических причин остеонекроза головки бедренной кости (ОНГБК) рассматриваются чрезмерное употребление алкоголя, гиперлипидемия, курение, радиационное облучение, прием пероральных контрацептивов, нарушение свертываемости крови и гематологические заболевания, а также заболевания обмена веществ. Однако наиболее распространенной нетравматической этиологической причиной остеонекроза является прием высоких доз кортикостероидов для лечения аутоиммунных и других заболеваний. На долю ОНГБК приходится до 10% всех операций по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава. Кроме того, он является основной причиной тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у лиц молодого возраста. При этом результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу стероид-индуцированного остеонекроза хуже, чем по поводу остеоартрита, ввиду более высокого риска развития инфекции, вывиха, остеолита и ревизии. Лечение ОНГБК, развившегося в связи с приемом стероидов, является довольно сложной задачей. Для этого используются консервативные методы: антикоагулянты, бисфосфонаты, статины и терипаратид, однако обычно они применяются после развития патологии [15]. Бисфосфонаты рассматриваются в качестве перспективных средств для предотвращения развития ранней стадии ОНГБК и коллапса головки бедренной кости.

Во многих исследованиях на животных бисфосфонаты продемонстрировали эффективность при ОНГБК, однако в клинических испытаниях она не была подтверждена.

На сегодняшний день большинство исследований на животных, посвященных влиянию БФ на ОНГБК, были выполнены на травматических моделях. Более того, ни в одном исследовании не представлены результаты применения БФ в качестве профилактического средства при остеонекрозе, ассоциированном с приемом стероидов. При многих аутоиммунных заболеваниях, требующих применения высоких доз стероидов, может развиваться тяжелый остеопороз вследствие потери трабекулярной костной ткани. У лиц, принимающих стероиды, ОНГБК может сопровождаться быстрым разрушением суставного хряща в головке бедренной кости.

Не так давно S. Çağlar и соавт. представили экспериментальные данные об эффектах ибандроната, вводимого до или после развития стероид-индуцированного остеонекроза головки бедренной кости [15]. Согласно гипотезе, введение ибандроновой кислоты до или на фоне приема стероидов может улучшить терапию остеопороза и уменьшить вероятность таких осложнений, как ОНГБК. Исследование проводилось на 24 самках крыс линии Спрег-Доули. Были сформированы три группы по восемь крыс в каждой. Первая группа была профилактической и получала лечение ибандронатом до и после развития остеонекроза (группа РТ). Вторая группа получала лечение ибандронатом через три недели после развития остеонекроза (группа ТАО). Третья группа была контрольной. Она включала крыс, у которых развился остеонекроз, но которым вводился только физиологический раствор (группа NS). В конце исследования всех крыс умерщвляли, а головки их правых бедренных костей удаляли, фиксировали формалином и отправляли на микрокомпьютерную томографию. Был проведен анализ с окраской гематоксилин-эозином и иммуногистохимическое исследование срезов головки правой бедренной кости. Таким образом, в настоящем исследовании сравнивались эффекты ибандроновой кислоты до и после дебюта стероид-индуцированного ОНГБК (ранняя стадия) с помощью рентгенологических, гистопатологических и иммуногистохимических методов исследования. Профилактическое внутривенное введение ибандроновой кислоты привело к значимым гистопатологическим и иммуногистохимическим изменениям и сохранению трехмерной структуры кости, подтвержденному рентгенологически. Согласно данным микрокомпьютерной томографии, в группе РТ по сравнению с группами ТАО и NS наблюдались более высокие значения толщины и количества трабекул, меньшее расстояние между ними, а также более организованная трехмерная структура трабекулярной кости и большее количество межтрабекулярных соединений. В группе NS в костномозговых пространствах обнаружены гранулярный эозинофильный некроз, отек, кровоизлияния, фиброзный ретикулез, некроз кроветворных клеток и прогрессирующее расширение очага поражения. При этом в группах РТ и ТАО изменений костной ткани не отмечалось. В контрольной группе выявлен некроз костного мозга.

Бисфосфонаты могут стимулировать дифференцировку остеобластов и предотвращать их апоптоз. Способность бисфосфонатов уменьшать степень остеонекроза, продемонстрированная в настоящем исследовании, подтверждалась данными гистопатологии. В группах РТ и ТАО ибандронат поддерживал активность остеобластов, но подавлял активность остеокластов, тогда как в группе NS наблюдалась противоположная картина.

Применение ибандроновой кислоты одновременно со стероидами или до начала стероидной терапии предотвращало развитие остеопороза и снижало риск потенциальных побочных эффектов, связанных



Результаты DXA в динамике

Дата	L2–L4		Шейка бедра		Общий показатель бедра	
	МПК, г/см ²	T-критерий, SD	МПК, г/см ²	T-критерий, SD	МПК, г/см ²	T-критерий, SD
07.06.2023	0,705	-3,4	0,587	-2,4	0,702	-2,0
11.02.2025	0,718	-3,3 (+1,9%)	0,573	-2,5	0,709 (+1,0%)	-1,9
17.02.2026	0,716	-3,3 (+1,6%)	0,562	-2,6	0,743 (+5,7%)	-1,6

с ОНГБК. Профилактическое внутривенное введение ибандроновой кислоты продемонстрировало большую эффективность в лечении стероид-индуцированного остеонекроза у крыс по сравнению с терапевтическим введением, что подтверждалось сохранением трехмерной архитектуры кости и увеличением толщины трабекул, выявленных при проведении микрокомпьютерной томографии. Кроме того, применение ибандроната уменьшало степень отека кости, подавляло активность остеокластов и индуцировало активность остеобластов. Было высказано предположение, что превентивное внутривенное введение БФ на фоне терапии высокими дозами стероидов способно замедлить деструкцию головки бедренной кости и, возможно, продлить период до требующего хирургического лечения [15].

Совершенство представленных научных обосновывает перспективность применения ибандроновой кислоты в терапии остеопороза, а также для профилактики переломов и остеонекроза головки бедренной кости.

Клиническое наблюдение

В 2023 г. пациентка Б. 66 лет обратилась к ревматологу с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника, усиливающуюся при длительном нахождении в положении стоя и уменьшающуюся в положении сидя, а также лежа. Болевые ощущения беспокоят около десяти лет. Пациентка страдает сахарным диабетом 2 типа в течение пяти лет, гипертонической болезнью второй стадии, третий риск. Целевой уровень гликированного гемоглобина достигнут на фоне постоянного приема метформина в дозе 1000 мг. Для лечения гипертонической болезни назначены периндоприл и амлодипин. В анамнезе также имеют место остеохондроз позвоночника, узелковая форма полиостеоартроза и желчнокаменная болезнь, двое естественных родов, наступление менопаузы в 53 года. На момент осмотра рост больной составлял 158 см (максимальный рост в 25 лет – 160 см), масса тела – 53 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 21,2 кг/м². Грудная клетка и позвоночный столб внешне не изменены, движения в полном объеме. Артериальное давление – 138/88 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 60 в минуту, частота дыхательных движений – 16 в минуту.

С учетом жалоб, их длительности, возраста пациентки, наличия сахарного диабета, относительно дефицита массы тела (53 кг, хотя ИМТ в норме), значений Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) – 18% по основным переломам, 3,1% – по перелому бедра пациентка была направлена на остеоденситометрию (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA).

DXA выполнялась на аппарате Hologic (США). Дата проведения – 7 июня 2023 г. Минеральная плотность кости в L2–L4 (L1 исключен из анализа из-за остеосклероза) составляла 0,705 г/см² (T-критерий – -3,4 SD), в шейке бедра – 0,587 г/см² (T-критерий – -2,4 SD), в общем показателе бедра – 0,702 г/см² (T-критерий – -2,0 SD).

Повторно пациентка обратилась только 1 февраля 2024 г. До этой даты она принимала колекальциферол в дозе 3000 МЕ/сут. Проведено лабораторное исследование (кальций, фосфор, креатинин/скорость клубочковой фильтрации, щелочная фосфатаза, витамин D), продемонстрировавшее, что все показатели находились в пределах нормы.

На основании данных DXA установлен диагноз «постменопаузальный остеопороз без переломов» (код M81.0), и по согласованию с пациенткой назначены ибандронат в дозе 150 мг/мес, колекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут и кальция карбонат в дозе 500 мг/сут, а также диета, богатая кальцием.

Через год от начала лечения, а именно 11 февраля 2025 г., выполнена повторная DXA на том же аппарате (таблица). Минеральная плотность кости в L2–L4 (L1 исключен из анализа из-за остеосклероза) составляла 0,718 г/см² (+1,9%) (T-критерий – -3,3 SD), в шейке бедра – 0,573 г/см² (T-критерий – -2,5 SD), в общем показателе бедра – 0,709 г/см² (+1,0%) (T-критерий – -1,9 SD). Нежелательных явлений, связанных с терапией, не отмечено.

Результат первого года лечения в целом достигнут – отсутствие переломов, стабилизация МПК. Однако с учетом сохраняющегося значительного снижения МПК в позвоночнике было принято решение о переводе пациентки на внутривенную форму ибандроновой кислоты – препарат Резовива 1 мг/мл, 3 мл. Схема применения – струйное внутривенное введение один раз в три месяца. Пациентка начала регулярное введение Резовивы в сочетании с приемом 1000 МЕ/сут колекальциферола (витамин D в сыворотке крови в динамике – 37,7 – 38,9 – 42,2 – 50,5 нг/мл, кальций общий – 2,52 ммоль/л) и 500 мг кальция карбоната, а также с соблюдением диеты, богатой кальцием.

Следующая DXA была проведена 17 февраля 2026 г., то есть через год от начала внутривенного введения ибандроновой кислоты (препарата Резовива). Установлено, что МПК в L2–L4 (L1 исключен из анализа из-за остеосклероза) достигла 0,716 г/см² (+1,6%) (T-критерий – -3,3 SD), в шейке бедра – 0,562 г/см² (T-критерий – -2,6 SD), в общем показателе бедра – 0,743 г/см² (+5,9% относительно исходного измерения, +4,9% относительно предыдущего измерения) (T-критерий – -1,6 SD).

1 таблетка **1** раз в месяц

Резовива 150 мг

ибандроновая кислота

- РЕЗОВИВА – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ БИСФОСФОНАТ (БФ), НАДЕЖНО ЗАЩИЩАЕТ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ ОТ ПЕРЕЛОМОВ И ИМЕЕТ УНИКАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ –

**1 ТАБЛЕТКА
1 РАЗ В МЕСЯЦ!**



ООО «Фарм-Синтез»
249010, Калужская область,
г. Боровск, ул. Московская, д. 30
Тел.: (4842) 92-24-10



Получена достоверная положительная динамика по общему показателю бедра – +5,7% по сравнению с исходными значениями в 2023 г. и +4,7% по сравнению со значениями в 2025 г. Таким образом, у пациентки на фоне применения пероральной формы ибандроновой кислоты уже в первый год лечения удалось стабилизировать МПК в позвоночнике,

а в дальнейшем благодаря переводу на внутривенную форму ибандроната – добиться существенной и быстрой положительной динамики по общему показателю бедра.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности использования как таблетированной, так и инфузионной форм ибандроновой кислоты. 🌐

Литература

1. Anish R.J., Nair A. Osteoporosis management-current and future perspectives – a systemic review. J. Orthop. 2024; 53: 101–113.
2. Sözen T., Özışık L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. Eur. J. Rheumatol. 2017; 4 (1): 46–56.
3. Kemmak A.R., Rezapour A., Jahangiri R., et al. Economic burden of osteoporosis in the world: a systematic review. Med. J. Islam. Repub. Iran. 2020; 34: 154.
4. Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., et al. New horizons in treatment of osteoporosis. Daru. 2017; 25 (1): 2.
5. Lewiecki E.M. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2010; 1 (3): 115–128.
6. Harris S.T., Reginster J.Y., Harley C., et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. Bone. 2009; 44 (5): 758–765.
7. Kim J., Kim K.M., Lim S., et al. Efficacy of bisphosphonate therapy on postmenopausal osteoporotic women with and without diabetes: a prospective trial. BMC Endocr. Disord. 2022; 22 (1): 91–99.
8. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2004; 19 (8): 1241–1249.
9. Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos S., et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65 (5): 654–661.
10. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. J. Rheumatol. 2008; 35 (3): 488–497.
11. Mendes D., Penedones A., Alves C., et al. Ibandronate in the prevention of vertebral and nonvertebral osteoporotic fractures: a systematic review of experimental and observational studies. J. Clin. Rheumatol. 2023; 29 (2): 78–83.
12. Alves C., Mendes D., Penedones A., et al. The effectiveness of ibandronate in reducing the risk of nonvertebral fractures in women with osteoporosis: systematic review and meta-analysis of observational studies. Int. J. Clin. Pharm. 2024; 46 (2): 357–367.
13. Hadad H., Kawamata de Jesus L., Pereira da Silva M., et al. A systematic review of the effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. Calcif. Tissue Int. 2025; 116 (1): 86.
14. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2022; 28 (1): 128–137.
15. Çağlar S., Daşcı M.F., Acar A., et al. Comparison of the prophylactic use of ibandronate and its use in early-stage osteonecrosis in rats with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Jt. Dis. Relat. Surg. 2023; 34 (3): 640–650.

Ibandronic Acid: Clinical Efficacy and New Use Possibilities

O.B. Ershova, PhD, Prof.

Yaroslavl State Medical University

Contact person: Olga B. Ershova, yarosteoporosis@list.ru

Osteoporosis is a highly prevalent, progressive disease, characterized by low-energy fractures, that can have severe consequences. Drugs with different mechanisms of action are used to treat osteoporosis. The primary goal of anti-resorptive treatment is to minimize bone microdamage and improve bone strength and structural integrity. Ibandronate is a specific and potent nitrogen-containing bisphosphonate used to treat postmenopausal osteoporosis. Daily oral administration of ibandronate contributes to the effective control of vertebral and non-vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. The research results indicate that the effectiveness of oral ibandronate at a dose of 150 mg/month in reducing the risk of nonvertebral fractures is similar to that of other bisphosphonates. Intravenous administration of bisphosphonates to patients taking high doses of steroids before the development of osteonecrosis can prevent rapid destruction of the femoral head and potentially delay the time of surgical intervention. The accumulated clinical experience and modern scientific data substantiate the expediency of using ibandronic acid not only for the treatment of osteoporosis and the prevention of osteoporotic fractures, but also in the future to prevent the development of osteonecrosis of the femoral head.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, fractures, ibandronic acid, osteonecrosis



Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Федеральный
научно-клинический
центр инфекционных
болезней Федерального
медико-биологического
агентства России,
Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова

⁴ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова

⁵ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Управление кишечной микробиотой как адъювантная стратегия вес-редуцирующей терапии, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида: роль арабиногалактана и лактоферрина

Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.¹, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.¹,
С.М. Захаренко, к.м.н., доц.^{2,3}, С.И. Ситкин, к.м.н., доц.^{1,4},
Ю.Ш. Халимов, д.м.н., проф.⁵

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

Для цитирования: Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Захаренко С.М. и др. Управление кишечной микробиотой как адъювантная стратегия вес-редуцирующей терапии, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида: роль арабиногалактана и лактоферрина. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 58–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-58-66

Распространенность ожирения достигла масштабов глобальной эпидемии. На сегодняшний день установлено, что патогенез ожирения выходит за рамки простого дисбаланса калорий и обусловлен множеством причин, основными из которых являются инсулинорезистентность, дисбаланс цитокинов и адипокинов, нарушение аутофагии, воздействие генетических и экологических факторов, нарушение микробиоты. Современные данные указывают на критическую роль кишечной микробиоты и дефицита пищевых волокон в развитии метаболической дисфункции. В статье рассматриваются механизмы, связывающие диету с низким содержанием пищевых волокон, дисбиоз кишечника и ожирение, включая нарушение целостности кишечного барьера, системное воспаление и регуляцию энергетического гомеостаза. Особое внимание уделяется взаимодействию микробиоты с новейшими классами препаратов для лечения ожирения – агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, такими как семаглутид и тирзепатид. Анализируется потенциал стратегий, объединяющих фармакотерапию и модуляцию микробиоты с помощью пребиотических пищевых волокон и лактоферрина, в повышении эффективности и переносимости лечения.

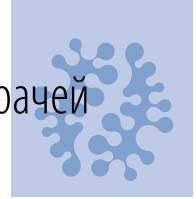
Ключевые слова: ожирение, пищевые волокна, пребиотики, микробиота кишечника, дисбиоз, инкретины, семаглутид, тирзепатид, глюкагоноподобный пептид 1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, арабиногалактан, лактоферрин

Введение

Ожирение, распространенность которого на сегодняшний день приобрела характер глобальной пандемии, ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых и ряда онкологических заболеваний. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней [1], в 2021 г. с избыточной массой тела и ожирением было связано 3,71 млн смертей и 129 млн лет жизни с поправкой на инвалидность [2]. Бремя заболеваний, связанных с ожирением, за последние два десятилетия увеличилось более чем на 15%. Высокий индекс массы тела (ИМТ) признан основным фактором риска развития СД 2 типа,

на который приходится более 52% глобального бремени диабета [2].

Традиционно внимание в стратегиях снижения веса было сосредоточено на дефиците калорий. Однако накопленные данные свидетельствуют, что значимым независимым фактором развития метаболического синдрома и ожирения является качество питания, в частности дефицит пищевых волокон (ПВ). Пищевые волокна, не перевариваемые в тонкой кишке, служат основным субстратом для микробиоты толстой кишки, определяя ее состав и функциональную активность. Нарушение этого симбиоза – дисбиоз – признано важным патогенетическим звеном ожирения, метаболического синдрома



и метаболически ассоциированной жировой болезни печени [3–6].

Аналоги инкретинов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (лираглутид, семаглутид) и комбинированные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1/глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) (тирзепатид) – совершили революцию в лечении ожирения [7]. Вопрос о связи эффективности этих препаратов с использованием других возможностей управления весом, такими как изменение питания, физическая активность, бариатрическая хирургия, становится актуальным направлением исследований [8].

Целью настоящего обзора стала систематизация данных о роли ПВ и микробиоты в патогенезе ожирения и оценка обоснованности применения пищевых волокон как компонента комплексных стратегий снижения массы тела, включая терапию агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП. Микробиоценоз любой локализации функционирует на основании общебиологических механизмов выживания групп организмов, объединенных общими условиями пребывания. В целях максимального выживания полимикробной популяции микробиоценозы человека используют суммарный метаболический потенциал. Изменение структуры питательных субстратов, поступающих извне (питание макроорганизма), приводит к метаболическим сдвигам внутри микробной популяции. При выраженном дефиците ключевых пищевых субстратов формируется метаболический дисбиоз, затрагивающий на первом этапе межмикробные взаимодействия. Утрата ключевых микробных метаболитов сопровождается нарушением регуляции как внутри микробиоценоза, так и на уровне макроорганизма (фаза регуляторного дисбиоза). Следствием этих процессов являются изменения не только состава и функции микробиоты, но и функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая нарушение экспрессии рецепторов, а также дистантные метаболические эффекты, обусловленные изменением антигенной стимуляции, утратой ключевых протективных микробных факторов и избыточным образованием патогенетически значимых продуктов метаболизма.

Дефицит пищевых волокон и дисбиоз – ключевые звенья патогенеза ожирения

Эволюция диеты и дефицит пищевых волокон

Переход от традиционного рациона, богатого клетчаткой, к потреблению высокоочищенной пищи привел к драматическому сокращению потребления ПВ. Рекомендуемое адекватное потребление пищевых волокон составляет 14 г на 1000 ккал, или 25 г/сут для взрослых женщин и 38 г/сут для взрослых мужчин. Однако среднее потребление пищевых волокон в США составляет всего 17 г/сут для лиц старше 20 лет – примерно половину от рекомендуемого уровня и значительно ниже оптимального потребления (25–29 г/сут), ассоциированного со снижением риска развития различных заболеваний. В Великобритании средний суточный уровень потребления ПВ составляет 21 г для мужчин и 17 г для женщин, при этом только 13% мужчин и 4% женщин достигают рекомендованных 30 г [9–11].

Патогенетические последствия дефицита пищевых волокон и дисбиоза

Среди патогенетических последствий дефицита пищевых волокон и дисбиоза выделяют следующие.

Снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот. Из-за недостаточного потребления ПВ комменсальные бактерии (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*) лишаются необходимого субстрата для ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутирата [12–14].

Бутират служит основным энергоресурсом для колоноцитов, поддерживая целостность кишечного барьера. Его дефицит приводит к повышению проницаемости кишечной стенки и риску транслокации липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий, запускающих системное воспаление низкой степени активности – ключевой фактор развития инсулинорезистентности и ожирения. Показано, что повышенные уровни ЛПС в плазме, вызванные увеличенной кишечной проницаемостью при ожирении, индуцированной диетой, способствуют формированию инсулинорезистентности через активацию Toll-подобного рецептора 4 и последующему развитию метаболического воспаления [5, 15–18].

Нарушение регуляции аппетита и энергетического обмена. Пропионат и ацетат влияют на выработку кишечных пептидов (ГПП-1, пептид YY), регулирующих чувство насыщения через вагусные и центральные механизмы. Короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют секрецию ГПП-1 через рецепторы свободных жирных кислот FFAR2 (GPR43) и FFAR3 (GPR41) на L-клетках кишечника. Установлено, что целенаправленная доставка пропионата в толстую кишку увеличивает постпрандиальные уровни ГПП-1 и пептида YY, снижает потребление энергии и перестраивает набор веса у взрослых с избыточной массой тела. Дисбиоз смещает энергетический баланс в сторону увеличения поступления калорий из пищи и влияет на метаболизм желчных кислот [19–24].

Изменение состава микробиоты. Дефицит ПВ обуславливает сокращение численности сахаролитических бактерий и увеличение доли протеолитических и условно-патогенных видов бактерий, что усугубляет метаболические нарушения. При проведении систематического обзора и метаанализа установлено, что вмешательство с использованием ПВ способствует повышению численности *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также концентрации бутирата в кале по сравнению с применением плацебо. Определенные кишечные бактерии, включая *Clostridium XIVb*, *Dorea* spp., *Enterobacter cloacae* и *Collinsella aerofaciens*, способствуют развитию ожирения, увеличивая извлечение энергии, проницаемость кишечника и воспалительный ответ через транслокацию ЛПС. Напротив, полезные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Vescimonas* и *Dysosmobacter welbionis*, улучшают целостность кишечного барьера, регулируют продукцию КЦЖК и модулируют фактор адипоцитоза, индуцированный голоданием, что в совокупности поддерживает метаболическое здоровье, снижая накопление жира и воспаление [5, 14, 25, 26].



Инкретиновая терапия ожирения: семаглутид и тирзепатид

Механизмы действия

Семаглутид (агонист рецепторов ГПП-1) и тирзепатид (коагонист рецепторов ГПП-1/ГИП) воспроизводят эффекты инкретиновых гормонов. Их центральное действие заключается в подавлении аппетита и усилении чувства насыщения через рецепторы гипоталамуса и ствола мозга. Периферическое действие данных препаратов включает замедление опорожнения желудка, стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина и регуляцию секреции глюкагона. При этом тирзепатид и семаглутид различаются по влиянию на глюкагон. Так, тирзепатид стимулирует его секрецию, семаглутид подавляет. Кроме того, тирзепатид оказывает прямое влияние на функцию белой жировой ткани [7].

Влияние на микробиоту

Воздействие семаглутида и тирзепатида на микробиоту подтверждается результатами клинических исследований. Установлено, что оба препарата модулируют состав кишечной микробиоты, увеличивая численность полезных бактерий (*Akkermansia muciniphila* и бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp.) и снижая численность провоспалительных бактерий. Согласно результатам систематического обзора 2025 г., агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают значительное влияние на состав и разнообразие микробиоты. Важно отметить, что эти эффекты могут быть как прямыми (через замедление моторики ЖКТ), так и опосредованными (через улучшение метаболизма) [27, 28].

Нежелательные эффекты инкретинов

Несмотря на положительный эффект терапии инкретинами на микробиоту, развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ представляет серьезную проблему. Среди наиболее частых указывают тошноту (28–44% случаев), диарею (23–30%), рвоту (13–24%), запоры (11–24%), абдоминальную боль (6–20%) и диспепсию (6–10%). Эти нежелательные явления обычно отмечаются в первые недели терапии и при титрации дозы, чаще при применении высоких доз и наличии в анамнезе заболеваний ЖКТ. Реже наблюдаются вздутие живота, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, метеоризм, снижение аппетита, а также замедление опорожнения желудка, что может приводить к гастропарезу и кишечной непроходимости. Повышен также риск развития холелитиаза и холецистита, особенно при выраженном снижении веса. Эти симптомы наиболее выражены в первые недели терапии и при титрации дозы. Обычно они уменьшаются при достижении стабильной дозы, но могут сохраняться и влиять на приверженность лечению [29, 30].

Дефицитные состояния при терапии агонистами рецепторов ГПП-1

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1, включая семаглутид, и коагонистом рецепторов ГПП-1/ГИП тирзепатидом связана с повышенным риском развития дефицита ряда микронутриентов, в том числе железа. Подавление аппетита, индуцированное агонистами рецепторов

ГПП-1, может усугублять преобладающие дефициты микронутриентов. Так, дефицит железа встречается у 45% пациентов с ожирением [31]. В совместном руководстве американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. указывается, что значительное снижение (на 16–39%) калорийности рациона при терапии инкретинами может приводить к недостаточному потреблению железа, кальция, магния, цинка и ряда витаминов, особенно при энергетическом потреблении менее 1200 ккал/сут у женщин и 1800 ккал/сут у мужчин [32].

В пилотном исследовании, проведенном P. Melis и соавт. (2025 г.), продемонстрировано снижение кишечной абсорбции железа у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии семаглутидом, что может быть связано с замедлением опорожнения желудка и изменением кислотности желудочного содержимого [33]. Исследование В. Johnson и соавт. (2025 г.) выявило недостаточное потребление нутриентов у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1, что подчеркивает необходимость мониторинга и коррекции дефицитных состояний [34]. Национальное регистровое исследование S.C. Vain и соавт. (2023 г.) показало, что применение агонистов рецепторов ГПП-1 ассоциировано со снижением уровня ферритина в крови у пациентов с СД 2 типа и гемохроматозом, что указывает на влияние этих препаратов на метаболизм железа [35].

Взаимодействие микробиоты, пищевых волокон и инкретиновой терапии: гипотезы и перспективы

Для достижения и удержания оптимального веса представляется перспективным изучение двусторонней связи между состоянием микробиоты и эффективностью инкретиновых препаратов.

Возможность влияния микробиоты на эффективность терапии *Модуляция чувствительности и достижение эффективности при меньших дозах инкретивов*. Микробиота через продукцию КЦЖК может влиять на экспрессию рецепторов к ГПП-1 в кишечнике и на вагусные афферентные пути, потенциально модулируя ответ на лечение [36]. В исследовании SURMOUNT-3, в котором оценивалась эффективность тирзепатида у пациентов, достигших $\geq 5\%$ снижения веса после 12-недельной интенсивной программы модификации образа жизни, включавшей изменение питания, на 72-й неделе было зафиксировано значительно большее изменение веса в группе тирзепатида, чем в группе плацебо, – $-18,4$ и $+2,5\%$ соответственно ($p = 0,001$). Это подчеркивает синергизм эффектов фармакотерапии и изменения образа жизни [37].

Снижение риска развития побочных эффектов и повышение приверженности терапии инкретинами. Улучшение моторики и консистенции стула за счет восстановления микробного равновесия и продукции бутирата может помочь в управлении желудочно-кишечными побочными эффектами (тошнота, запоры), характерными для начала терапии агонистами рецепторов ГПП-1. *Обеспечение устойчивости результата*. Формирование здоровой микробиоты может способствовать поддержанию сниженного веса после отмены или уменьшения дозы препарата.



Интеграция стратегий, направленных на восстановление микробиоты, в протоколы лечения ожирения представляется логичным и многообещающим шагом. Рекомендация по увеличению потребления ПВ (до 30–40 г/сут) или назначению пребиотических добавок может рассматриваться не только как базовая диетологическая коррекция, но и как адъювантный подход для потенцирования эффекта инкретиновых препаратов, улучшения их переносимости и долгосрочной стабилизации достигнутых результатов.

Рекомендации по интеграции ПВ в протоколы лечения нашли отражение в совместном руководстве ведущих американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. В документе подчеркивается, что ПВ стимулируют секрецию ГПП-1 через ферментацию в толстой кишке с образованием КЦЖК [32]. В нем также отмечена роль клетчатки в управлении желудочно-кишечными побочными эффектами, характерными для терапии агонистами рецепторов ГПП-1.

Биологически активная добавка, содержащая арабиногалактан и лактоферрин, как возможный выбор для пребиотической поддержки при снижении веса

Арабиногалактан

Арабиногалактан (АГ) из лиственницы представляет собой растворимое пищевое волокно с доказанными пребиотическими свойствами. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования с участием 30 здоровых взрослых, прием АГ в дозе 15 г/сут в течение шести недель приводил к значительному снижению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечной микробиоте, увеличению численности *Bacteroidetes* и тенденции к росту содержания *Bifidobacterium*. Указанное соотношение имеет критическое значение при ожирении, поскольку его повышение ассоциировано с увеличенной экстракцией энергии из пищи и метаболической дисфункцией [38–40].

В исследовании *in vitro* с использованием динамической модели проксимального отдела толстой кишки ТИМ-2 (TNO In Vitro Model of the Colon) продемонстрировано, что микробиота от лиц с ожирением и нормальной массой тела по-разному ферментирует АГ. У лиц с нормальной массой тела ферментация АГ приводила к более высокой продукции бутирата, тогда как у лиц с ожирением – пропионата. Важно, что микробиота от лиц с нормальной массой тела стимулировала бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* – ключевых продуцентов КЦЖК, в том числе бутирата и пропионата [41]. Еще одно исследование показало, что АГ действует как функционально селективное пищевое волокно, способное обогащать кишечную микробиоту наиболее полезными представителями, такими как *Bifidobacterium longum* и *Gemmiger*, бутират-продуцент, филогенетически близкий к *Faecalibacterium prausnitzii* [42].

К механизмам действия АГ относят стимуляцию продукции КЦЖК, особенно пропионата и бутирата, которые активируют рецепторы свободных жирных

кислот FFAR2 и FFAR3 на L-клетках кишечника, вызывая таким образом эндогенную секрецию ГПП-1 и пептида YY. Недавнее исследование показало, что АГ улучшает гомеостаз кишечника через *Bacteroides thetaiotaomicron*. Данная бактерия продуцирует пропионат и повышает экспрессию FFAR3 (GPR41) в толстой кишке. Этот механизм синергичен с действием экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1, что потенциально может усиливать их эффективность [43]. Кроме того, продемонстрирована способность фракций АГ модулировать кишечную микробиоту и ее метаболическую активность, влияя на гомеостаз холестерина и оказывая потенциальный гиполипидемический эффект [44].

Лактоферрин

Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин врожденного иммунитета с доказанными иммунологическими эффектами [45]. Результаты систематического обзора 2023 г. подтвердили, что ЛФ оказывает двойное действие на метаболизм человеческого организма – стимулирующее в физиологических условиях и восстанавливающее при патологических состояниях, включая ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром [46].

В клиническом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 26 японских мужчин и женщин с абдоминальным ожирением (ИМТ > 25 кг/м², площадь висцерального жира > 100 см²) показано, что прием ЛФ в дозе 300 мг/сут в течение восьми недель приводил к значительному снижению площади висцерального жира по сравнению с использованием плацебо – -14,6 и -1,8 см² соответственно (p = 0,009) [43]. Наблюдалось также достоверное уменьшение массы тела (-1,5 против +1,0 кг), ИМТ (-0,6 против +0,3 кг/м²) и окружности бедер (-2,6 против -0,2 см), при этом побочные эффекты отсутствовали [47].

Экспериментальные исследования на моделях ожирения, индуцированного высокожировой диетой, демонстрируют множественные механизмы действия ЛФ. Так, ЛФ, принимаемый в течение 15 недель, значительно снижал прирост массы тела, висцеральное ожирение, уровни глюкозы, лептина и липидов в сыворотке крови, а также уменьшал выраженность печеночного стеатоза. Молекулярный анализ показал подавление экспрессии адипогенных и провоспалительных генов (белок 1c, связывающий регуляторные элементы стеролов (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c, SREBP-1c), синтаза жирных кислот (Fatty Acid Synthase, FAS), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1), лептин) в печени и эпидидимальной жировой ткани [48].

Оценка компонентов сывороточного белка показала, что ЛФ вызывает устойчивое снижение массы тела и жировой массы, ослабляет снижение энергетических затрат, связанное с ограничением калорий, уменьшает уровни лептина и инсулина в плазме, улучшает клиренс глюкозы и снижает стеатоз печени, причем эти эффекты частично независимы от калорийности потребляемой пищи [13].



Критически важным механизмом действия ЛФ является способность модулировать состав кишечной микробиоты и снижать хроническое воспаление низкой активности, характерное для ожирения [49]. В исследовании, проведенном на мышах с ожирением, показано, что прием ЛФ ассоциировался со снижением уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, а также с повышением уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме того, ЛФ подавлял метаболическую эндотоксемию и ослаблял хронический воспалительный ответ. Он повышал экспрессию белков плотных контактов в кишечнике, улучшая целостность кишечного барьера. Анализ микробиоты показал, что ЛФ изменял структуру кишечной микробиоты, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличивая относительную численность *Alistipes*, *Acidobacteriota*, *Psychrobacter* и *Bryobacter* [50].

В исследовании на мышах применение лактоферрина в сочетании с гипоксией способствовало профилактике развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени за счет контроля прибавки массы тела, улучшения глюкозо-липидного обмена, восстановления состава кишечной микробиоты (увеличение содержания бактерий, продуцирующих КЦЖК, и снижение численности сульфатредуцирующих патобионтов семейства *Desulfovibrionaceae*), а также за счет модуляции профиля желчных кислот (снижение уровня гидрофобных и повышение уровня гидрофильных желчных кислот), что уменьшало абсорбцию холестерина [51].

Как железосвязывающий гликопротеин с уникальными свойствами регуляции гомеостаза железа, ЛФ представляет особый интерес в контексте профилактики и коррекции дефицита железа при проведении терапии инкретинами. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований показал, что эффект перорального приема лактоферрина превосходит эффект применения сульфата железа в отношении повышения уровня сывороточного железа (разница – 41,44 мкг/дл; $p < 0,00001$), ферритина (разница – 13,60 нг/мл; $p = 0,003$) и гемоглобина (разница – 11,80 г/дл; $p < 0,00001$) [52]. При этом ЛФ значительно снижал уровень провоспалительного интерлейкина 6 (разница – 45,59 пг/мл; $p < 0,00001$) [52]. Механизм действия лактоферрина обусловлен не столько прямым увеличением абсорбции железа, сколько его противовоспалительным эффектом, восстанавливающим нормальный транспорт железа из клеток в кровь за счет модуляции оси «гепсидин – ферропортин» [53].

В клиническом исследовании с участием беременных женщин с анемией воспаления продемонстрировано, что лактоферрин в дозе 100 мг дважды в день (70–84 мкг элементарного железа) оказался более эффективным, чем сульфат железа (105 мг элементарного железа), в отношении повышения гематологических показателей за счет снижения уровня интерлейкина 6 и восстановления экспрессии ферропортина [54].

С учетом того что терапия агонистами рецепторов ГПП-1 может нарушать абсорбцию железа и усугублять его дефицит на фоне сниженного потребления пищи, включение лактоферрина в состав нутритивной поддержки представляется патогенетически обоснованным. Лактоферрин не только улучшает показатели железа через

противовоспалительные механизмы, но и обладает лучшей желудочно-кишечной переносимостью по сравнению с традиционными препаратами железа, что особенно важно для пациентов с желудочно-кишечными побочными эффектами инкретиновой терапии. Кроме того, лактоферрин участвует в регуляции гомеостаза меди через взаимодействие с церулоплазмином, что может иметь значение для поддержания оптимального микроэлементного статуса при снижении веса [55].

Синергизм действия арабиногалактана и лактоферрина

С учетом описанных выше эффектов комбинация АГ и ЛФ может обеспечивать комплементарные механизмы действия, усиливающие эффективность терапии, направленной на снижение веса.

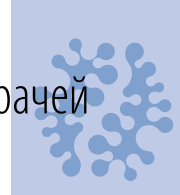
Двойная модуляция микробиоты. Арабиногалактан действует как классический пребиотик, селективно стимулируя рост полезных, функционально важных бактерий кишечной экосистемы (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Gemmiger*), тогда как лактоферрин оказывает как антимикробное воздействие против энтеропатогенов, так и пребиотическое, способствуя размножению пробиотических бактерий. Таким образом, комбинация арабиногалактана и лактоферрина обеспечивает двойную регуляцию кишечной микробиоты – как за счет пребиотической стимуляции сахаролитических бактерий и продукции КЦЖК, так и за счет модуляции состава микробиоты и противовоспалительного влияния на микробиоценоз.

Усиление продукции КЦЖК и эндогенной секреции ГПП-1. Комбинация АГ и ЛФ реализует двойную регуляцию аппетита через усиление продукции КЦЖК с последующей активацией рецепторов FFAR2/FFAR3 и стимуляцией эндогенной секреции ГПП-1 и пептида YY в кишечнике, а также через потенцирование анорексигенного эффекта экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП.

Восстановление кишечного барьера. Совместное применение АГ с ЛФ обеспечивает двойное влияние в отношении восстановления кишечного барьера и снижения метаболической эндотоксемии. Так, бутират, образующийся при ферментации АГ, поддерживает энергетические потребности колоноцитов и экспрессию белков плотных контактов, тогда как ЛФ дополнительно повышает экспрессию этих белков и снижает ЛПС-индуцированное воспаление.

Противовоспалительное действие. Оба компонента снижают системное воспаление – АГ через модуляцию сигнальных путей NF-κB/MAPK/PPARγ и ингибирование инфламмосомы NLRP3, а ЛФ через подавление секреции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина 1β, MCP-1) и стимуляцию секреции противовоспалительного интерлейкина 10. Указанные эффекты обеспечивают двойное влияние на снижение воспаления в кишечнике – АГ опосредованно уменьшает активацию воспалительных путей NF-κB/MAPK/NLRP3 через нормализацию микробиоты и КЦЖК-зависимые механизмы, а ЛФ непосредственно подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и метаболическую эндотоксемию.

Улучшение липидного метаболизма. Лактоферрин непосредственно подавляет липогенез через снижение



экспрессии SREBP-1c и FAS, стимулирует β -окисление жирных кислот, тогда как арабиногалактан модулирует метаболизм желчных кислот и снижает абсорбцию холестерина.

Применение при терапии агонистами рецепторов ГПП-1/ГИП
Комбинация АГ и ЛФ может быть полезной и эффективной в качестве адъювантной терапии сопровождения при применении семаглутида и тирзепатида. При этом положительные эффекты будут реализовываться посредством нескольких механизмов. Во-первых, это потенцирование действия и повышение клинической эффективности. Так, стимуляция эндогенной секреции ГПП-1 через КЦЖК-зависимые механизмы может усиливать анорексический эффект экзогенных агонистов. Показано, что оценка базового состава микробиоты способна предсказать гликемический ответ на агонисты рецепторов ГПП-1, что подтверждает важность оптимизации микробиома для достижения максимальной эффективности терапии. Во-вторых, это улучшение переносимости редуцирующей вес терапии. Пищевые волокна, включая АГ, рекомендованы для купирования побочных эффектов инкретиновой терапии, особенно запоров. Арабиногалактан хорошо переносится в дозах до 15 г/сут, при этом без развития значимых побочных эффектов. В-третьих, комбинация АГ и ЛФ может обеспечить удержание результатов терапии ожирения, то есть достижение стойкой ремиссии. Формирование здоровой микробиоты и снижение системного воспаления следует рассматривать как воздействие на важнейшее звено патогенеза ожирения, что будет формировать условия для долгосрочных метаболических эффектов и удержания сниженной массы тела.

Заключение

Дефицит ПВ и дисбиоз кишечной микробиоты представляют собой ключевые патогенетические факторы развития ожирения и метаболического синдрома. Современная инкретиновая терапия агонистами рецепторов ГПП-1 (семаглутидом) и двойным агонистом рецепторов ГПП-1/ГИП (тирзепатидом) демонстрирует высокую эффективность в снижении массы тела, однако сопровождается желудочно-кишечными

побочными эффектами у значительной части пациентов и риском набора веса после отмены препаратов. Интеграция пребиотических ПВ, в частности АГ и ЛФ, в протоколы лечения ожирения представляется как научно обоснованная стратегия оптимизации результатов фармакотерапии. Арабиногалактан селективно модулирует состав кишечной микробиоты, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и стимулируя рост численности бактерий-продуцентов КЦЖК, которые через рецепторы FFAR2/FFAR3 усиливают эндогенную секрецию ГПП-1 и пептида YY. Лактоферрин снижает висцеральное ожирение, улучшает липидный метаболизм и восстанавливает целостность кишечного барьера через модуляцию микробиоты и подавление системного воспаления. Комбинация АГ и ЛФ обеспечивает синергизм действия: двойную модуляцию микробиоты, усиление продукции КЦЖК с потенцированием эффекта экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП, восстановление кишечного барьера, снижение метаболической эндотоксемии и системного воспаления. Клинически это может проявляться улучшением переносимости инкретиновой терапии, особенно коррекцией нарушения стула и других желудочно-кишечных симптомов, повышением эффективности снижения веса и формированием устойчивого метаболического профиля для долгосрочного поддержания результатов терапии. В совместном руководстве ведущих американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. подчеркивается необходимость нутритивной поддержки при терапии агонистами рецепторов ГПП-1, включая увеличение потребления ПВ для управления побочными эффектами и оптимизации метаболических результатов. Использование пребиотических добавок с арабиногалактаном и лактоферрином может рассматриваться как безопасная и эффективная адъювантная стратегия для потенцирования эффекта инкретиновых препаратов, улучшения их переносимости и долгосрочной стабилизации достигнутого снижения массы тела и метаболических эффектов. 🌐

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024; 403 (10440): 2162–2203.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402 (10397): 203–234.
3. Veluvalli A., Snyder M. Dietary fiber deficiency in individuals with metabolic syndrome: a review. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2023; 26 (6): 564–569.
4. Wei B., Liu Y., Lin X., et al. Dietary fiber intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin. Nutr*. 2018; 37 (6 Pt. A): 1935–1942.
5. Iqbal M., Yu Q., Tang J., Xiang J. Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *J. Bacteriol*. 2025; 207 (5): e0047924.
6. Lee C.J., Sears C.L., Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2020; 1461 (1): 37–52.
7. Gudzone K.A., Kushner R.F. Medications for obesity: a review. *JAMA*. 2024; 332 (7): 571–584.
8. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T., et al. Obesity management in adults: a review. *JAMA*. 2023; 330 (20): 2000–2015.
9. Heymsfield S.B., Shapses S.A. Guidance on energy and macronutrients across the life span. *N. Engl. J. Med*. 2024; 390 (14): 1299–1310.



10. Dahl W.J., Stewart M.L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: health implications of dietary fiber. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015; 115 (11): 1861–1870.
11. Evans C.E.L. Dietary fibre and cardiovascular health: a review of current evidence and policy. *Proc. Nutr. Soc.* 2020; 79 (1): 61–67.
12. Tan J.K., Macia L., Mackay C.R. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (2): 361–370.
13. Vinelli V., Biscotti P., Martini D., et al. Effects of dietary fibers on short-chain fatty acids and gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review. *Nutrients.* 2022; 14 (13): 2559.
14. So D., Whelan K., Rossi M., et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 107 (6): 965–983.
15. Knudsen K.E.B., Lærke H.N., Hedemann M.S. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1499.
16. Mukhopadhyay I., Mukhopadhyay P.L. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2025; 23 (10): 635–651.
17. Velloso L.A., Folli F., Saad M.J. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr. Rev.* 2015; 36 (3): 245–271.
18. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (6): 817–844.
19. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61 (2): 364–371.
20. Teyani R., Moniri N.H. Gut feelings in the islets: the role of the gut microbiome and the FFA2 and FFA3 receptors for short chain fatty acids on β -cell function and metabolic regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2023; 180 (24): 3113–3129.
21. Christiansen C.B., Nordskov Gabe M.B., Svendsen B., et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018; 315 (1): G53–G65.
22. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2015; 39 (3): 424–429.
23. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015; 64 (11): 1744–1754.
24. Schertzer J.D., Lam T.K.T. Peripheral and central regulation of insulin by the intestine and microbiome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320 (2): E234–E239.
25. Salazar-Jaramillo L., de la Cuesta-Zuluaga J., Chica L.A., et al. Gut microbiome diversity within Clostridia is negatively associated with human obesity. *mSystems.* 2024; 9 (8): e0062724.
26. Le Roy T., Moens de Hase E., Van Hul M., et al. *Dysosmobacter welbionis* is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet-induced obesity and metabolic disorders in mice. *Gut.* 2022; 71 (3): 534–543.
27. Duan X., Zhang L., Liao Y., et al. Semaglutide alleviates gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 969: 176440.
28. Wang R., Lin Z., He M., et al. The role of gut microbiota in tirzepatide-mediated alleviation of high-fat diet-induced obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2025; 1002: 177827.
29. Kushner R.F., Almandoz J.P., Rubino D.M. Managing adverse effects of incretin-based medications for obesity. *JAMA.* 2025; 334 (9): 822–823.
30. Ismaiel A., Scarlata G.G.M., Boitos I., et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2025; 49 (10): 1946–1957.
31. Mehrtash F., Dushay J., Manson J.E. Integrating diet and physical activity when prescribing GLP-1s-lifestyle factors remain crucial. *JAMA Intern. Med.* 2025; 185 (9): 1151–1152.
32. Mozaffarian D., Agarwal M., Aggarwal M., et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)* 2025; 33 (8): 1475–1503.
33. Melis P., Lucijanac M., Kranjcec B., et al. The effect of semaglutide on intestinal iron absorption in patients with type 2 diabetes mellitus – a pilot study. *Diabetes Obes. Metab.* 2025; 27 (6): 3542–3545.
34. Johnson B., Milstead M., Thomas O. Investigating nutrient intake during use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a cross-sectional study. *Front. Nutr.* 2025; 12: 1566498.
35. Bain S.C., Carstensen B., Hyveled L., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with lower blood ferritin levels in people with type 2 diabetes and hemochromatosis: a nationwide register-based study. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2023; 11 (3): e003300.
36. Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M., et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90 (5): 1236–1243.
37. Wadden T.A., Chao A.M., Machineni S., et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (11): 2909–2918.
38. Saeidy S., Petera B., Pierre G., et al. Plants arabinogalactans: from structures to physico-chemical and biological properties. *Biotechnol. Adv.* 2021; 53: 107771.
39. Zheng J., Gong S., Han J. Arabinogalactan alleviates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial barrier damage through adenosine monophosphate-activated protein kinase/silent information regulator 1/nuclear factor kappa-b signaling pathways in caco-2 cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (20): 15337.




СБРОСИТЬ ГРУЗ, ЧТОБЫ ОЩУТИТЬ ЛЕГКОСТЬ



ФИБРАКСИН

Источник пищевых волокон, увеличивающий выработку КЦЖК¹

Компоненты Фибраксин способствуют:

-  Уменьшению чувства голода²
-  Нормальной работе кишечника³
-  Регулированию обмена веществ⁴



СГР №: АМ 01.06.01.003.Р.0000193.09.22 от 13.09.2022

* КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

1. Келли Г.С. Арабиногалактан лиственницы: клиническая значимость нового иммуностимулирующего полисахарида // Altern Med Rev. 1999. 4(2): 96–103. 2. Лин Х.В., Фрасчетто А., Ковалик-млн Э.Дж. и др. Бутират и пропионат защищают от ожирения, вызванного неправильным питанием, и регулируют выработку гормонов в кишечнике посредством механизмов, не зависящих от рецептора свободных жирных кислот 3. // PLOS ONE. 2012. 7(4): e35240. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>. 3. Банасевич Т. Можем ли мы увеличить свой собственный микробиом кишечника? Роль арабиногалактана и лактоферрина (Фибраксин) Терапия. 2019. 4. Бин Ли, Бо Чжан, Сюйдун Лю и др. Влияние лактоферрина на старение: роль и потенциал // Food & Function. 2021. 13. DOI: 10.1039/D1F002750F.

ООО «Альфасигма Рус».
115054, г. Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 2, +7 (495) 150-01-23,
info.ru@alfasigma.com

ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

Реклама

Информация предназначена для специалистов здравоохранения
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

АС-РУС-ФБС-67 (02-2026)



40. Chen O., Sudakaran S., Blonquist T., et al. Effect of arabinogalactan on the gut microbiome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in healthy adults. *Nutrition*. 2021; 90: 111273.
41. Aguirre M., de Souza C.B., Venema K. The gut microbiota from lean and obese subjects contribute differently to the fermentation of arabinogalactan and inulin. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159236.
42. Rasoulimehrabani H., Khadem S., Hodžić A., et al. Evaluating the prebiotic activity of arabinogalactan on the human gut microbiota using 16S rRNA gene sequencing and Raman-activated cell sorting. *Microbiome Res. Rep.* 2025; 4 (3): 30.
43. Zhang S., Sun Y., Bian X., et al. Larch arabinogalactan alleviates colitis by modulating gut microbiota and promoting *Bacteroides thetaiotaomicron*. *J. Agric. Food Chem.* 2025; 73 (47): 30304–30315.
44. Machado F., Del Castillo M.D., Coimbra M.A., Coreta-Gomes F. Fermentation of arabinogalactan-rich fractions and regulation of metabolites produced by gut microbiota. 8th International Conference on Food Digestion, 2024. URI: <http://hdl.handle.net/10261/364515> (дата обращения: 26.03.2026).
45. Rizzi M., Manzoni P., Germano C., et al. Lactoferrin, a natural protein with multiple functions in health and disease. *Nutrients*. 2025; 17 (21): 3403.
46. Ianiro G., Niro A., Rosa L., et al. To boost or to reset: the role of lactoferrin in energy metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (21): 15925.
47. Ono T., Murakoshi M., Suzuki N., et al. Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (11): 1688–1695.
48. Xiong L., Ren F., Lv J., et al. Lactoferrin attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis and lipid metabolic dysfunctions by suppressing hepatic lipogenesis and down-regulating inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2018; 9 (8): 4328–4339.
49. Brimelow R.E., West N.P., Williams L.T., et al. A role for whey-derived lactoferrin and immunoglobulins in the attenuation of obesity-related inflammation and disease. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57 (8): 1593–1602.
50. Wang W., Zhang J., Li Y., et al. Lactoferrin alleviates chronic low grade inflammation response in obese mice by regulating intestinal flora. *Mol. Med. Rep.* 2024; 30 (2): 138.
51. Wu J.-X., He Q., Zhou Y., et al. Protective effect and mechanism of lactoferrin combined with hypoxia against high-fat diet induced obesity and non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023; 227: 839–850.
52. Zhao X., Zhang X., Xu T., et al. Comparative effects between oral lactoferrin and ferrous sulfate supplementation on iron-deficiency anemia: a comprehensive review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2022; 14 (3): 543.
53. Ianiro G., Rosa L., Bonaccorsi di Patti M.C., et al. Lactoferrin: from the structure to the functional orchestration of iron homeostasis. *Biometals*. 2023; 36 (3): 391–416.
54. Lepanto M.S., Rosa L., Cutone A., et al. Efficacy of lactoferrin oral administration in the treatment of anemia and anemia of inflammation in pregnant and non-pregnant women: an interventional study. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2123.
55. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Pulina M.O., et al. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biometals*. 2009; 22 (3): 521–529.

Management of the Gut Microbiota as an Adjunctive Weight-Reduction's Strategy, Including Therapy with Glucagon-Like Peptide 1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonists: the Role of Arabinogalactan and Lactoferrin

N.V. Bakulina, PhD, Prof.¹, I.G. Bakulin, PhD, Prof.¹, S.M. Zakharenko, PhD, Assoc. Prof.^{2,3}, S.I. Sitkin, PhD, Assoc. Prof.^{1,4}, Yu.Sh. Khalimov, PhD, Prof.⁵

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov

⁴ V.A. Almazov National Medical Research Center

⁵ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Igor G. Bakulin, igbakulin@yandex.ru

The prevalence of obesity has reached global epidemic proportions. To date, it has been established that the pathogenesis of obesity goes beyond a simple calorie imbalance and is caused by a variety of causes, the primary ones being insulin resistance, cytokine and adipokine imbalance, autophagy impairment, the influence of genetic and environmental factors, and microbiota disruption. Contemporary data highlight the critical role of gut microbiota and dietary fiber deficiency in the development of metabolic dysfunction.

In this article, the authors examine the mechanisms linking low dietary fiber diets, gut dysbiosis, and obesity, including disruption of intestinal barrier integrity, systemic inflammation, and regulation of energy homeostasis. Particular attention is given to the interaction of microbiota with the latest classes of obesity pharmacotherapies – glucagon-like peptide 1 receptor agonists and glucose-dependent insulinotropic polypeptide, such as semaglutide and tirzepatide. The potential of combined strategies integrating pharmacotherapy with microbiota modulation via prebiotic dietary fibers and lactoferrin is analyzed to enhance treatment efficacy and tolerability.

Keywords: obesity, dietary fibers, prebiotics, gut microbiota, dysbiosis, incretins, semaglutide, tirzepatide, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, arabinogalactan, lactoferrin



3-Я НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ
И ВЗРОСЛЫХ В ПРАКТИЧЕСКОМ
ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Баллы НМО. Диалог с ведущими спикерами.
Разбор клинических случаев. Клинические рекомендации



Участие для врачей бесплатное.
Регистрация обязательна

Подробнее: www.tvmedexpert.ru



Гликемический контроль: актуальные задачи и современные решения

Достижение контроля гликемии с самого начала сахароснижающей терапии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, в связи с чем вопросы эффективности, безопасности и доступности лечения сохраняют актуальность. Решению данных вопросов на современном этапе развития диабетологии был посвящен доклад Елены Валерьевны БИРЮКОВОЙ, д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Российского университета медицины. Выступление эксперта состоялось в рамках IX Межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения. Один пациент – командное решение».

Базовые принципы лечения сахарного диабета (СД) 2 типа включают: назначение лекарственных средств, воздействующих на патофизиологические механизмы заболевания, нейтральных в отношении массы тела или имеющих потенциал к ее снижению, характеризующихся низким риском гипогликемий, сердечно-сосудистой безопасностью, кардио- и нефропротекцией; персонализированный подход; раннее терапевтическое вмешательство для предотвращения клинической инертности^{1, 2}.

С учетом мировой тенденции к росту количества пациентов с СД 2 типа более молодого возраста проблема подбора оптимальной терапии в каждом конкретном случае становится еще более актуальной. На сегодняшний день

есть понимание, что СД 2 типа с дебютом в более молодом возрасте является довольно агрессивным фенотипом³, что обусловлено более быстрым ухудшением функции β -клеток, высокой распространенностью других факторов сердечно-сосудистого риска, развитием микро- и макрососудистых осложнений в более раннем возрасте. Безусловно, у данных пациентов особенно необходимо стремиться к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) до целевого и поддерживать его как можно дольше.

В настоящее время установлено 11 звеньев патогенеза СД 2 типа, два из которых по-прежнему считаются основными. Речь, в частности, идет о дисфункции β -клеток поджелудочной железы и резистентности мышц и печени к инсулину⁴.

Исходя из результатов различных исследований в последнее время была разработана концепция метаболической памяти, также известная как эффект наследия. Термин «метаболическая память» подразумевает сохранение влияния предыдущего гликемического контроля (как хорошего, так и неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений. Хроническая гипергликемия при этом приводит к активации окислительного стресса, образованию свободных радикалов кислорода, усиленному внутриклеточному образованию и накоплению конечных продуктов гликирования, вызывает повреждение мДНК, дисфункцию митохондрий и способствует развитию митохондриального стресса.

¹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М., 2025.

² American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S1–S322.

³ Magliano D.J., Sacre J.W., Harding J.L., et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus – implications for morbidity and mortality. Nat. Rev. Endocrinol. 2020; 16 (6): 321–331.

⁴ DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58 (4): 773–795.

IX Межрегиональная научно-практическая конференция ПФО
«Вограликовские чтения. Один пациент – командное решение»

Взаимодействие свободных радикалов с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами приводит к их модификации, нарушению клеточной функции. Сложные эпигенетические взаимоотношения «программируют» клетки на долговременную дисфункцию, чреватую развитием хронического системного воспаления низкой интенсивности, а гипергликемия – активацией программы апоптотической гибели клеток. В итоге формируется негативная память о гипергликемии.

Исследование UKPDS⁵ и его продолжение, охватившие 44-летний период, предоставили данные о долгосрочном влиянии раннего оптимального контроля гликемии на клинические исходы при СД 2 типа. Эти результаты стали ключевыми для понимания эффекта наследия раннего контроля уровня глюкозы в крови.

«Безусловно, результаты исследования UKPDS стали основой для разработки глобальной концепции лечения сахарного диабета 2 типа», – подчеркнула эксперт.

Важности управления СД 2 типа был посвящен консенсус международных экспертов-эндокринологов 2024 г.⁶ По мнению международных экспертов, в большинстве стран уровень гликемического контроля остается недостаточным, несмотря на доступность методов лечения. Именно поэтому необходимо развивать более эффективные стратегии управления заболеванием. Главной целью лечения по-прежнему является контроль гликемии,

однако он должен дополняться научно обоснованными стратегиями защиты органов⁶. В документе сделан акцент на необходимости раннего гликемического контроля в целях снижения риска развития осложнений, связанных с СД 2 типа, и смерти, интеграции гликемического контроля и снижения сердечно-сосудистого риска с начала заболевания, оптимального лечения СД 2 типа с использованием индивидуально подобранной терапии, мультидисциплинарного подхода.

При назначении интенсивной терапии на ранней стадии заболевания удастся уменьшить количество осложнений и влияние эффекта наследия с долгосрочным историческим значением HbA1c⁷. Снижение уровня HbA1c может опосредовать положительный эффект в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, наблюдаемый при применении новых сахароснижающих препаратов с органоспецифическими протективными свойствами⁶.

Возвращаясь к рассмотрению фундаментальных работ в области диабетологии, профессор Е.В. Бирюкова отметила, что с течением времени доказательная база пополнилась результатами масштабного исследования ADVANCE, исходя из которых были сформулированы новые задачи и цели лечения пациентов с СД 2 типа. Так, согласно полученным данным, интенсивный контроль гликемии, основанный на применении оригинального гликлазида

(препарата Диабетон МВ), к концу исследования обеспечивал достижение среднего уровня HbA1c менее 6,5% у пациентов с исходным уровнем более 7%⁸. Стратегия была безопасной, что предотвратило тяжелые гипогликемии, отмеченные в других исследованиях. Важно, что интенсивный контроль гликемии с помощью препарата Диабетон МВ значимо (на 10%) снижал риск достижения комбинированной конечной точки в отношении микро- и макрососудистых осложнений. Это было достигнуто преимущественно за счет уменьшения риска развития микрососудистой патологии на 14% в результате снижения риска почечной дисфункции, включая снижение риска развития или ухудшения течения микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30%, нефропатии на 21%, достижения терминальной стадии почечной недостаточности на 65%, потребности в заместительной почечной терапии на 36%. Был сделан вывод, что интенсивный контроль гликемии обеспечивает долгосрочную нефропротекцию на каждом этапе континуума заболевания почек⁹.

Полученные данные приобретают особую значимость в связи с диагностикой в условиях реальной клинической практики хронической болезни почек (ХБП) на поздних стадиях. Так, общая частота подтверждения диагноза оказалась наиболее высокой при ХБП С3¹⁰. Маркерами патологии

⁵ Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1577–1588.

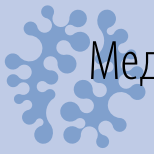
⁶ Khunti K., Zaccardi F., Amod A., et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia.* 2025; 68 (1): 17–28.

⁷ Lind M., Imberg H., Coleman R.L., et al. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care.* 2021; 44 (10): 2231–2237.

⁸ Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P., et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 89 (2): 126–133.

⁹ Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560–2572.

¹⁰ Van Blijderveen J.C., Straus S.M., Zietse R., et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46 (3): 583–592.



выступают низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) и альбуминурия. Прогноз в отношении прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых исходов ухудшается по мере снижения pСКФ и нарастания альбуминурии.

Согласно результатам исследования ADVANCE, у пациентов с СД 2 типа оптимальный гликемический контроль, достигнутый с помощью препарата Диабетон МВ, способствовал регрессу альбуминурии как минимум на одну стадию и снижению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности на 65%⁹.

Отсроченный эффект ранней интенсивной терапевтической стратегии на основе препарата Диабетон МВ подтвержден результатами наблюдательного исследования ADVANCE-ON¹¹. Благодаря долгосрочному нефропротективному эффекту препарата Диабетон МВ частота достижения терминальной стадии почечной недостаточности снизилась на 46%. При этом положительный нефропротективный эффект сохранялся в течение длительного времени после прекращения интенсивного контроля глюкозы.

«Сегодня с полным правом можно утверждать, что интенсивная стратегия, основанная на применении препарата Диабетон МВ, позволяет предупреждать прогресси-

вание диабетической нефропатии», – констатировала эксперт.

Именно благодаря нефропротективному воздействию и профилю сердечно-сосудистой безопасности гликлазид МВ стал единственным препаратом из группы производных сульфонилмочевины (ПСМ), включенным в российский рекомандации 2025 г. в качестве приоритетного для лечения пациентов с СД 2 типа и ХБП С1–3А¹.

К преимуществам препарата Диабетон МВ следует отнести отсутствие избыточной стимуляции β-клеток. В исследовании ADVANCE-ON показано, что после пяти лет интенсивного лечения, основанного на использовании гликлазида МВ, потребность в инсулинотерапии не возрастала¹².

Установлено, что гликлазид в отличие от других ПСМ продлевает период времени до перехода на инсулин. Согласно ретроспективному анализу, пациенты, получавшие гликлазид, реже нуждались в добавлении к терапии инсулина и в течение более длительного периода не нуждались в инсулинотерапии, чем пациенты, получавшие глибенкламид¹³.

Несмотря на общий механизм действия, ПСМ различаются химической структурой. Гликлазид содержит аминоазабициклооктильное кольцо, что обеспечивает снижение окислительного

стресса и нейтрализацию свободных радикалов^{14, 15}.

Диабетон МВ – оригинальный препарат гликлазида с модифицированным высвобождением. Произведенный с использованием гидрофильного матрикса, Диабетон МВ характеризуется постепенным высвобождением активного вещества в течение суток с максимальной концентрацией (70%) в дневное время и постепенным снижением концентрации (30%) ночью, что соответствует суточному профилю гликемии. Прием одной дозы препарата Диабетон МВ в сутки поддерживает эффективную концентрацию в плазме в течение 24 часов¹⁶.

Известно, что вариабельность гликемии играет независимую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. В рандомизированном контролируемом исследовании по оценке влияния 24-недельной терапии гликлазидом МВ и вилдаглиптином на вариабельность гликемии у пациентов с СД 2 типа установлено, что на фоне приема гликлазида МВ время нахождения в целевом диапазоне достоверно значимо увеличивалось за счет снижения вариабельности гликемии¹⁷. Снижение средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE) в группах гликлазида МВ и вилдаглиптина было сопоставимым. Между разными препаратами ПСМ также существует разница

¹¹ Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J., et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016; 39 (5): 694–700.

¹² Zoungas S., Chalmers J., Neal B., et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Eng. J. Med.* 2014; 371 (15): 1392–1406.

¹³ Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y., et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 70 (3): 291–297.

¹⁴ Jennings P.E. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism*. 2000; 49 (10 Suppl. 2): 17–20.

¹⁵ Аметов А.С., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Влияние сердечно-сосудистых рисков на оптимизацию терапии у пациентов с СД 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 48: 14–21.

¹⁶ Guillausseau P.J., Greb W. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. *Diabetes Metab.* 2001; 27 (2 Pt. 1): 133–137.

¹⁷ Daher Vianna A.G., Lacerda C.S., Pechmann L.M., et al. A randomized controlled trial to compare the effects of sulphonylurea gliclazide MR (modified release) and the DPP-4 inhibitor vildagliptin on glycemic variability and control measured by continuous glucose monitoring (CGM) in Brazilian women with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 357–365.

ДИАБЕТОН® МВ 60 мг

Гликлазид. Делимые таблетки

ВАЖЕН КАЖДЫЙ ПРОЦЕНТ

в достижении целевого уровня HbA1c



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ГЛИКЛАЗИД

в делимых таблетках
с модифицированным
высвобождением²

HbA1c – гликированный гемоглобин.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025. 2. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register> дата обращения 23.06.2025. 3. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987



Краткая справочная информация по безопасности препарата Диабетон МВ

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER



в отношении риска развития гипогликемий. В исследовании RAMADAN оценивалась частота эпизодов гликемии в период празднования Рамадана у пациентов с СД 2 типа, получавших Диабетон МВ, глибенкламид, глимепирид и ингибитор дипептидилпептидазы 4 ситаглиптин^{18, 19}. Согласно полученным результатам, лечение препаратом Диабетон МВ характеризовалось очень низкой частотой эпизодов симптоматической гипогликемии и отсутствием эпизодов тяжелой гипогликемии.

Таким образом, применение препарата Диабетон МВ (без коррекции дозы во время Рамадана) в условиях реальной практики не было ассоциировано с повышением риска гипогликемий, что еще раз доказывает его высокую безопасность, даже в тех ситуациях, когда риск гипогликемий значительно повышен^{18, 19}.

Использование Диабетона МВ не приводит к нежелательному увеличению массы тела, что представляет собой существенное преимущество для пациентов с СД 2 типа²⁰⁻²³.

В действующих рекомендациях Международной диабетической федерации отмечается важная роль производных сульфонилмочевины в качестве моно- и комбинированной терапии СД 2 типа, при этом подчеркивается, что новые представители

Значимой причиной неудовлетворительного контроля СД 2 типа является несвоевременная интенсификация сахароснижающей терапии.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа, не получавших интенсивную терапию в течение первого года (уровень HbA1c – 7% и выше), риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 5,3 года наблюдения увеличился на 62% по сравнению с теми, кто получал интенсивное лечение в этот же период (уровень HbA1c ниже 7%)

данной группы, такие как гликлазид, характеризуются более высоким профилем безопасности.

Как было отмечено ранее, к сожалению, еще довольно большое количество больных СД 2 типа не достигают целей лечения. Так, согласно данным мета-анализа 24 исследований, число достигших контроля гликемии не превышает 42%²⁴. Значимой причиной неудовлетворительного контроля СД 2 типа является несвоевременная интенсификация сахароснижающей терапии.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа, не получавших интенсивную терапию в течение первого года (уровень HbA1c – 7% и выше), риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 5,3 года наблюдения увеличился на 62% по сравнению с теми, кто

получал интенсивное лечение в этот же период (уровень HbA1c ниже 7%)²⁵.

Подводя итог, профессор Е.В. Бирюкова констатировала, что эффект наследия подчеркивает необходимость раннего успешного контроля гликемии для снижения риска развития хронических диабетических осложнений. В настоящее время ПСМ рекомендуются в качестве второй и третьей линии при интенсификации сахароснижающей терапии. Диабетон МВ обеспечивает долгосрочный эффективный и безопасный контроль гликемии, обладает благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности и оказывает нефропротективное действие. ☺

Конфликт интересов.

Материал подготовлен при информационной поддержке компании АО «Сервье» (Россия).

¹⁸ Al Sifri S., Basiouny A., Eghtay A., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (11): 1132–1140.

¹⁹ Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R., et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28 (8): 1289–1296.

²⁰ ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia.* 2001; 44 (9): 1118–1120.

²¹ King P., Peacock I., Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48 (5): 643–648.

²² Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (2): 129–139.

²³ ACCORD Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 818–828.

²⁴ Khunti K., Ceriello A., Cos X., De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 137: 137–148.

²⁵ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 100.

БОЛЬШЕ БЕТА – МЕНЬШЕ ДИАБЕТА¹⁻¹²



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



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

Узнайте больше на сайте.



СД1 – сахарный диабет 1 типа. **1.** Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. *Diabetes Care*. 2003;26(3):832-836. **2.** Sorensen JS, Johannesen J, Pociot F, et al. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3454-3459. **3.** Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. *J Clin Invest*. 2021;131(3):e143011. **4.** Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. **5.** Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. *Diabetes*. 2014;63(2):739-748. **6.** Latres E, Greenbaum CJ, Oyaski ML, et al. *Diabetes*. 2024;73(6):823-833. **7.** Snethlage CMF, McDonald TJ, Oram RD, et al. *Diabetes Care*. 2024;47(7):1114-1121. **8.** Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):40-54. *Diabetes*. 2004;53(1):250-264. **9.** Nathan DM. *Diabetologia*. 2021;64(5):1049-1058. **10.** Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):40-54. **11.** Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255. **12.** Mortensen HB, et al. *Pediatr Diabetes*. 2010 Jun;11(4):218-26.

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

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

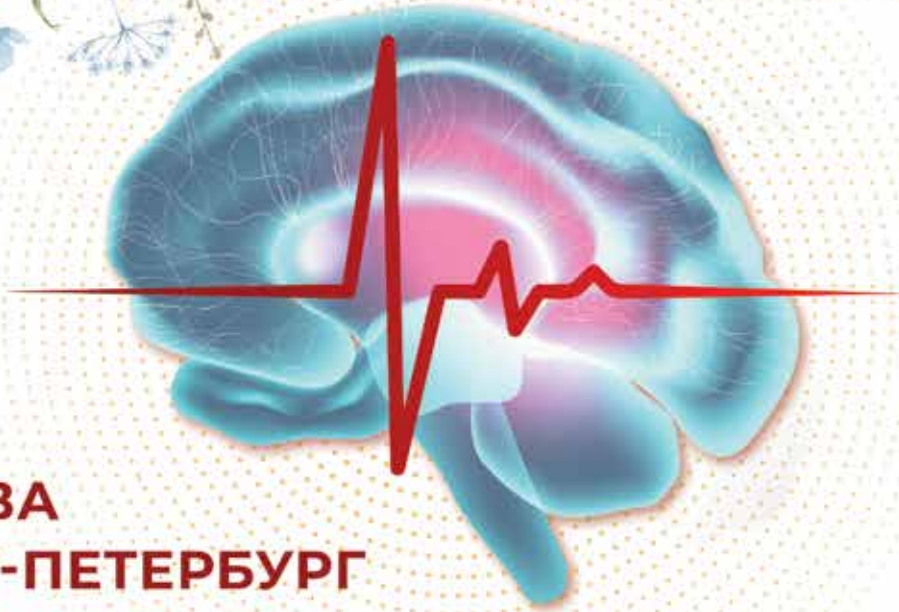
MAT-RU-2600112-1.0-01/2026

Реклама

sanofi



20 И 21 МАРТА



**МОСКВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ
ДВЕ СТОЛИЦЫ

ВЕСЕННЯЯ СЕССИЯ

Баллы НМО. Симпозиумы, круглые столы, дискуссии с ведущими спикерами.
Разбор клинических случаев. Выставка, кофе-брейк

Ждем вас по адресу

20 марта – Москва

ул. Кожевническая, д. 4, отель «Гленвер Гарден»

21 марта – Санкт-Петербург

ул. Профессора Ивашенцова, д. 2А, отель «Костас»



Участие для врачей бесплатное.
Регистрация обязательна

Подробнее: www.tvmedexpert.ru