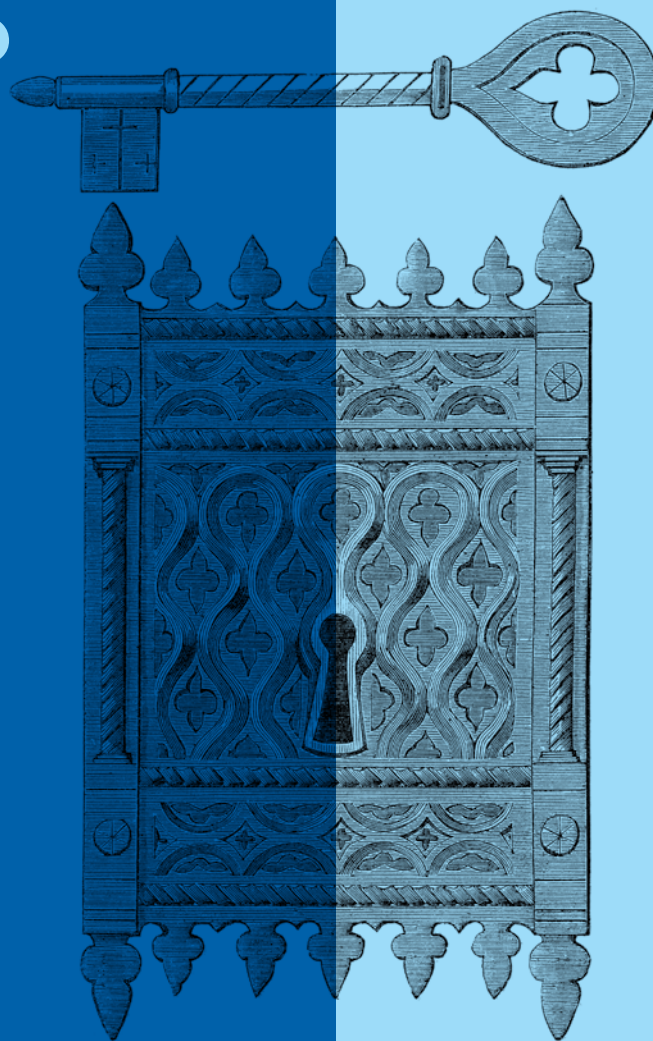


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **12** **ТОМ 22**
2026



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 2

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулинов деглудек и аспарт при интенсификации терапии сахарного диабета 2 типа

20

Перспективы применения тирзепатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

26

Оптимизация пери- и постоперационного ведения коморбидных больных с избыточным весом

52



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 NCGMP/EAEU/BV/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. № 12.
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, *профессор, д.м.н. (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, *д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 12.
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. KNYAZEV, *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, *MD, 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. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
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. ОБУХОВА,
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)
Vasiliiy 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. VOEVODA, 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, A.S. RYAZANOV,
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. NEZANNOV,
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, 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

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.

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, 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

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

Клинические исследования

- Д.Р. ИСЛАМОВА, Ф.В. ВАЛЕЕВА, Т.А. КИСЕЛЕВА,
Э.С. ЕГОРОВА, Р.А. ИСАЕВА, И.И. АХМЕТОВ
Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8*
в формирование клинико-метаболических особенностей
у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом
2 типа 6

Клиническая практика

- Ф.В. ВАЛЕЕВА, Т.С. ЙЫЛМАЗ, К.Б. ХАСАНОВА,
Ж.А. РОДЫГИНА, Л.Н. МУСТАФИНА
Особенности ведения пациентов молодого возраста
с первичным гиперпаратиреозом 14
- А.В. ТЮГАЕВА
Опыт применения фиксированной комбинации инсулинов
дегludeк и аспарт (Райзодег) в реальной клинической
практике: гликемический контроль и другие эффекты
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 20

Клиническая эффективность

- И.В. ГЛИНКИНА
Двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид –
новая инкретиновая вершина 26

Лекции для врачей

- М.И. ТРИФОНОВ, С.А. ДЕРБЕНЕВА
Функциональная гетерогенность липопротеинов высокой
плотности: от структурного анализа к клинической оценке
воспалительного ремоделирования 38

Медицинский форум

- Открытый диалог экспертов: обзор клинических
случаев пациентов с сахарным диабетом 2 типа
и поиск нестандартных решений 46
- Интегративный подход для улучшения метаболизма
и удержания результата в лечении сахарного диабета
и ожирения 52
- Новая траектория движения в управлении
сахарным диабетом 1 типа 58

Contents

Clinical Studies

- D.R. ISLAMOVA, F.V. VALEEVA, T.A. KISELEVA,
E.S. EGOROVA, R.A. ISAEVA, I.I. AKHMETOV
Contribution of the rs13266634 Polymorphism
in the *SLC30A8* Gene to the Formation of Clinical and Metabolic
Features in Patients with Newly Diagnosed
Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Practice

- F.V. VALEEVA, T.S. YILMAZ, K.B. KHASANOVA,
Zh.A. RODYGINA, L.N. MUSTAFINA
Peculiarities of Management of Young Patients
with Primary Hyperparathyroidism
- A.V. TYUGAEVA
Experience with the Use of a Fixed Combination of Insulins
Degludec and Aspart (Ryzodeg) in Real World Clinical Practice:
Glycemic Control and Other Effects in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Efficacy

- I.V. GLINKINA
Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide –
a New Peak of Incretin-Based Therapy

Clinical Lectures

- M.I. TRIFONOV, S.A. DERBENEVA
Functional Heterogeneity of High-Density Lipoproteins:
from Structural Analysis to Clinical Assessment
of Inflammatory Remodeling

Medical Forum

- Open Dialogue of Experts: Review of Clinical
Cases of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
and Search for Non-Standard Solutions
- An Integrative Approach to Improve Metabolism
and Maintain Results in the Treatment of Diabetes
and Obesity
- A New Trajectory in the Management
of Type 1 Diabetes

МАСТЕР УПРАВЛЕНИЯ ДИАБЕТОМ®

Суглат
ипраглифлозин

СУГЛАТ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА:



HbA1c -1,3%
Значимо улучшает контроль гликемии¹



Вес -2,9 кг
ОТ -2,9 см
Висц. жир -12%
Снижает массу тела² и уменьшает объем висцерального жира³



АЛТ -23%, ГГТ -25%
Уменьшение фиброза у 57%
Предупреждение новых случаев НАСГ
Улучшает печеночные исходы у пациентов с СД2 и НАЖБП^{4,5}



ТГ -18%, ЛПВП +17%
САД -9,6 мм рт. ст.
Улучшает профиль липидов крови¹ и снижает уровень АД⁵



Риск сердечно-сосудистых событий[#] и почечных исходов при назначении пациентам с СД2 сопоставим между отдельными иНГЛТ-2^{6,7}

[#]Проанализированы риски: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, фибрилляция предсердий

1. Kashiwagi A., et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 304–308, 2015. 2. Lu C.H., et al. J. Diabetes Investig. 2016 May; 7 (3): 366–73. 3. Koshizaka M., et al. Diabetes Obes. Metab. 2019; 21 (8): 1990–1995. 4. Hirokazu Takahashi, et al. Hepatology Communications 2021;0:1–13. <https://doi.org/10.1002/hep4.1696>. 5. Kyung-Wan Min, et al. Diabetes Metab. J. 2017; 41: 135–145. 6. Suzuki et al. Cardiovascular Diabetology (2022) 21:67. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01508-6> 7. Suzuki et al. Kidney International, 2022; 102(5):1147-1153. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.031>
*Препарат Суглат не зарегистрирован для лечения НАЖБП

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

MAT-RU-SUG-04-2026-48F-000228
ООО «Астеллас Фарма Продакшн»
ИНН: 7709948951 Тел. +7 (495) 737-07-56.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



Инструкция по медицинскому
применению препарата «Суглат»
(ипраглифлозин)
<http://gris.rosminzdrav.ru/>

 **astellas**



Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Д.Р. Исламова, Ф.В. Валеева, д.м.н., проф., Т.А. Киселева, к.м.н., доц.,
Э.С. Егорова, к.б.н., Р.А. Исаева, И.И. Ахметов, д.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Александровна Киселева, tattiana@mail.ru

Для цитирования: Исламова Д.Р., Валеева Ф.В., Киселева Т.А. и др. Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-6-13

*Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется значительной гетерогенностью, обусловленной взаимодействием генетических и средовых факторов. Ген *SLC30A8*, кодирующий ZnT8, участвует в регуляции секреции инсулина. Полиморфизм rs13266634 ассоциирован с риском развития СД 2 типа, однако его вклад в формирование клинико-метаболических характеристик заболевания требует дальнейшего исследования.*

Цель – изучить ассоциацию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с клинико-метаболическими показателями у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Материал и методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 152 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Выполнены клиническое обследование, лабораторная оценка показателей углеводного и липидного обмена, биоимпедансный анализ состава тела, генотипирование rs13266634 *SLC30A8*. Статистический анализ включал сравнение характеристик пациентов в рамках трех моделей наследования, оценку отношения шансов (ОШ) и корреляционный анализ.

Результаты. Носительство аллеля С rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциировано с более высокой частотой встречаемости дислипидемии и повышенным риском развития нарушений липидного обмена у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (ОШ 6,19 (95% ДИ 1,37–28,08); $p = 0,018$). У носителей аллеля С выявлены более низкие значения С-пептида по сравнению с носителями генотипа ТТ (1133,32 [599,99; 1866,65] против 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л; $p = 0,035$). В рецессивной модели генотип СС ассоциировался с более низкими значениями индекса НОМА-islet (CP-normal), уровня лептина и доли жировой массы по сравнению с носительством аллеля Т ($p < 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил обратную связь числа копий аллеля С изучаемого варианта гена с показателями индекса НОМА-islet (CP-normal), лептина и доли жировой массы тела ($p < 0,05$).

Заключение. Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* связан с более низкими показателями секреторной функции β -клеток и дислипидемией, что может отражать его участие в формировании гетерогенности клинико-метаболических характеристик у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, *SLC30A8*, полиморфизм генов, дислипидемия, биоимпедансный анализ



Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к социально значимым заболеваниям и характеризуется устойчивым ростом распространенности во всем мире. Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2024 г. глобальная заболеваемость СД достигла 588,7 млн, при этом около 40% случаев оставались недиагностированными [1].

В Российской Федерации, так же как во всем мире, регистрируется увеличение встречаемости СД. С 2000 г. количество пациентов с данным заболеванием возросло более чем в два раза [2]. Особую медико-социальную значимость СД определяет высокая частота развития системных сосудистых осложнений, которые фактически являются ведущей причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных, что диктует необходимость совершенствования существующих подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению патологии [3].

Биологические процессы, лежащие в основе развития СД 2 типа, включают нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (ИР). Различия в патогенетических механизмах формируют фенотипическую гетерогенность пациентов с СД 2 типа, в частности возраст дебюта заболевания, характер и темпы развития осложнений, а также ответ на терапевтические вмешательства [4]. Несмотря на то что факторы окружающей среды и образа жизни являются хорошо установленными детерминантами риска развития СД 2 типа, вклад генетических факторов может достигать 69%. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), посвященные СД 2 типа, позволили идентифицировать свыше 500 локусов генетического риска, демонстрирующих различный характер связи с клиническими фенотипами, что отражает сложность и многофакторность генетической архитектуры данного заболевания. С учетом выраженной фенотипической и генетической гетерогенности СД 2 типа особую актуальность приобретают исследования, направленные не только на выявление ассоциаций генетических маркеров с риском развития заболевания, но и на оценку их связи с различными клиническими характеристиками патологии [5].

Снижение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы рассматривается как один из центральных патогенетических механизмов развития СД 2 типа. Поддержание адекватной секреции инсулина требует строгого контроля внутриклеточной концентрации ионов цинка в β -клетках поджелудочной железы, играющих ключевую роль в процессах кристаллизации, хранения и высвобождения инсулина [6, 7]. Регуляция транспорта цинка в β -клетках осуществляется белками-переносчиками 8-го типа (ZnT8). Белок ZnT8 кодируется геном *SLC30A8*, расположенным в хромосомном регионе 8q24.11, при этом его экспрессия преимущественно осуществляется в β -клетках островков Лангерганса.

Дефицит цинка сопровождается снижением экспрессии ZnT8, что нарушает внутриклеточный транспорт и накопление ионов цинка в β -клетках и, как следствие, приводит к дестабилизации секреции инсулина [8]. В экспериментальных исследованиях показано, что нарушение транспорта цинка, обусловленное дефектами гена *SLC30A8*, сопровождается снижением секреторной активности β -клеток и кристаллизацией инсулина [9].

Роль гена *SLC30A8* в патогенезе СД 2 типа подтверждена результатами ряда масштабных геномных ассоциативных исследований. Среди выявленных вариантов наиболее значимая ассоциация с заболеванием была продемонстрирована для однонуклеотидного полиморфизма rs13266634 [10, 11]. Вместе с тем, несмотря на обнаруженные различия в выраженности эффекта данного полиморфизма в отдельных этнических группах, его значение в формировании подтипов СД 2 типа и связанных с ними клинических характеристик остается недостаточно изученным.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с клинико-метаболическими показателями у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое наблюдательное исследование с участием пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Работа выполнялась с января 2024 г. по июль 2025 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани. Лабораторный этап, включавший гормональные и генетические исследования, проводился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- ✓ пациенты с впервые установленным диагнозом СД 2 типа;
- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999 г.).

Критерии исключения:

- ✓ наличие предиабета, СД 1 типа и других специфических типов СД;
- ✓ инсулинотерапия;
- ✓ перенесенный инфаркт миокарда, коронарное вмешательство или инсульт в течение трех месяцев, предшествовавших включению в исследование;
- ✓ алкогольная и/или наркотическая зависимость;
- ✓ наличие психических расстройств;
- ✓ беременность и период лактации;
- ✓ прием препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмен;
- ✓ тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности.



Организация и проведение исследования осуществлялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 21.11.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Стандартное обследование включало сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр с оценкой антропометрических параметров (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)).

В рамках рутинной клинической практики в ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани проводилась лабораторная оценка биохимических показателей (глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, мочевины, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мочевины, кислоты) и гликированного гемоглобина (HbA1c). Методом иммуноферментного анализа на автоматическом фотометре BioTek ELx800 (BioTek Instruments Inc., США) определяли уровень инсулина и С-пептида, для чего использовали наборы реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия), а также уровень лептина и адипонектина с помощью наборов реагентов DRG (DRG Instruments GmbH, Германия). Для оценки ИР и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы использовали расчетные индексы. Инсулинорезистентность определяется по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{гликемия натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Функциональная активность β -клеток устанавливается по формуле: $\text{НОМА-}\beta = (20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5)$ [12]. Дополнительно рассчитывали модифицированные с учетом уровня С-пептида индексы, такие как НОМА-IR (СР) и НОМА-islet (СР-normal): индекс НОМА-IR (СР) = $1,5 + \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{С-пептид натощак (нг/мл)} / 2800$, индекс НОМА-islet (СР-normal) = $0,27 \times \text{С-пептид натощак (нг/мл)} / (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5) + 50$ [13]. Для оценки композиционного состава тела проводилась биоимпедансометрия с помощью анализатора ABC-02 (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия).

Генотипирование полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих реагентов СибДНК (ИХБФМ СО РАН, Россия). Материалом для выделения ДНК являлась цельная кровь.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.2 (ООО «Статтех»,

Россия). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивалось с помощью критерия χ^2 . Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели при нормальном распределении представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отклонении распределения от нормального – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные описывали с указанием абсолютных значений и процента. Сравнение количественных показателей между двумя группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни/критерия Бруннера – Мюнцеля, между тремя и более группами – с применением ANOVA или критерия Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями (критерий Тьюки или метод Данн с поправкой Холма). Категориальные данные анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. В качестве меры эффекта рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 152 пациента (95 женщин и 57 мужчин) с впервые выявленным СД 2 типа. Средний возраст участников исследования составил $58,37 \pm 12,04$ года, ИМТ – $31,85 \pm 5,11$ кг/м², ОТ – $108,46 \pm 13,67$ см, ОБ – $111,47 \pm 11,24$ см, медиана уровня глюкозы натощак – $8,0 [7,22; 9,48]$ ммоль/л, HbA1c – $6,8 [6,50; 7,80]$ %, инсулина – $13,30 [8,55; 22,28]$ мкЕд/мл, С-пептида – $1199,99 [599,99; 1933,31]$ пмоль/л. У большинства пациентов регистрировалось сочетание не менее двух факторов риска развития СД 2 типа. Наиболее распространенными оказались дислипидемия (91,9%), артериальная гипертензия (86,8%), возраст 45 лет и более (83,5%), ожирение (62,7%) и отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа (54,7%).

По результатам генотипирования полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* установлено, что СС-генотип имел место у 67 (44,1%) пациентов, СТ-генотип – у 75 (49,3%), ТТ-генотип – у 10 (6,6%) пациентов. Распространенность рискованного аллеля С составила 68,8%. Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,34; p = 0,07$).

Группы носителей разных генотипов и аллелей, выделенные в рамках кодоминантной, доминантной и рецессивной моделей наследования, были сопоставимы по полу и возрасту. Не выявлено статистически значимой разницы по частоте встречаемости таких факторов риска, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Возраст, лет (M ± SD)	58,54 ± 11,91	57,56 ± 12,18	63,30 ± 11,75	0,365	58,02 ± 12,02	63,30 ± 11,75	0,181	58,54 ± 11,91	58,24 ± 12,20	0,879
Мужчины/женщины, абс.	27/40	26/49	4/6	0,776	4/6	53/89	1	27/40	30/55	0,527
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3]/M ± SD)	30,74 [27,98; 33,77]	32,04 [29,30; 35,60]	30,60 [29,65; 34,22]	0,323	31,60 [28,60; 35,30]	30,60 [29,65; 34,22]	0,991	31,22 ± 5,19	32,35 ± 5,02	0,179
ОТ, см (M ± SD)	107,72 ± 13,37	108,95 ± 14,14	109,78 ± 13,15	0,835	108,37 ± 13,75	109,78 ± 13,15	0,766	107,72 ± 13,37	109,04 ± 13,96	0,564
ОБ, см (M ± SD)	111,00 ± 10,74	111,66 ± 12,07	113,29 ± 6,21	0,861	111,37 ± 11,46	113,29 ± 6,21	0,662	111,00 ± 10,74	111,81 ± 11,65	0,682
ОТ/ОБ, абс. (Ме [Q1; Q3])	0,97 [0,93; 1,01]	0,96 [0,91; 1,03]	1,02 [0,93; 1,05]	0,802	0,96 [0,92; 1,02]	1,02 [0,93; 1,05]	0,509	0,97 [0,93; 1,01]	0,96 [0,91; 1,03]	0,843
Ожирение, абс. (%)	36 (53,7)	51 (68,0)	7 (70,0)	0,280	87 (61,3)	7 (70,0)	1	36 (53,7)	58 (68,2)	0,213
Избыток массы тела, абс. (%)	22 (32,8)	18 (24,0)	3 (30,0)	0,301	40 (28,2)	3 (30,0)	0,744	22 (32,8)	21 (24,7)	0,124
Отягощенная наследственность по СД 2 типа, абс. (%)	33 (49,3)	44 (58,7)	5 (50,0)	0,600	77 (54,2)	5 (50,0)	0,769	33 (49,3)	49 (57,6)	0,663
Артериальная гипертензия, абс. (%)	56 (83,6)	65 (86,7)	10 (100)	0,291	121 (85,2)	10 (100)	0,358	56 (83,6)	75 (88,2)	0,548
Дислипидемия, абс. (%)	63 (94,0)	67 (89,3)	7 (70,0)	0,080	130 (91,5)	7 (70,0)	0,016	63 (94,0)	74 (87,1)	0,522

по СД 2 типа, а также по выраженности висцерального ожирения (ОТ/ОБ). Во всех трех моделях наследования отмечалась направленная тенденция к снижению частоты ожирения и более низким значениям ИМТ, ОТ и ОБ у носителей генотипа СС и аллеля С, однако статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$). Обращала внимание более высокая распространенность дислипидемии у носителей аллеля С по сравнению с носителями генотипа ТТ (91,5 и 70,0%; $p = 0,016$) (табл. 1). При этом вероятность развития нарушений липидного обмена у данной группы пациентов возрастала в 6,19 раза (ОШ 6,19 (95% ДИ 1,37–28,08); $p = 0,018$).

При сравнении лабораторных параметров пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в зависимости от полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8 получены следующие результаты. В доминантной модели наследования у носителей аллеля С отмечались более низкие значения С-пептида по сравнению с носителями генотипа ТТ (1133,32 [599,99; 1866,65] против 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л; $p = 0,035$). В кодоминантной модели различия имели характер статистической тенденции, при этом более низкие показатели С-пептида также регистрировались

у носителей генотипа СС (958,32 [599,99; 1808,32], 1266,65 [656,83; 1883,31] и 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л при генотипах СС, СТ и ТТ соответственно; $p = 0,067$). Анализ показателей ИР и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы выявил более низкие значения индекса НОМА-islet (CP-normal) у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (58,22 [33,08; 124,90] против 84,90 [50,55; 157,14] соответственно; $p = 0,042$). В кодоминантной модели наблюдалась направленная тенденция к более низким показателям НОМА-islet (CP-normal) у носителей аллеля С по сравнению с носителями генотипа ТТ, а самые низкие значения были характерны для носителей генотипа СС (58,22 [33,08; 124,90], 80,23 [49,88; 155,62] и 115,91 [86,86; 172,29] у пациентов с генотипами СС, СТ и ТТ соответственно; $p = 0,066$). Дополнительно при корреляционном анализе установлена статистически значимая обратная связь числа копий аллеля С rs13266634 гена SLC30A8 со значениями индекса НОМА-islet (CP-normal) ($r_s = -0,187$; $p = 0,023$). При анализе рецессивной модели наследования регистрировалась тенденция к более низким показателям НОМА-% β у носителей генотипа СС относительно носителей



Таблица 2. Лабораторные параметры пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Глюкоза, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	8,03 [7,27; 8,96]	7,96 [7,19; 9,48]	7,93 [7,35; 14,09]	0,89	8,00 [7,21; 9,41]	7,93 [7,35; 14,09]	0,666	8,03 [7,27; 8,96]	7,96 [7,20; 9,50]	0,914
HbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	6,75 [6,50; 7,83]	6,95 [6,50; 7,60]	7,75 [6,42; 10,38]	0,754	6,80 [6,50; 7,78]	7,75 [6,42; 10,38]	0,606	6,75 [6,50; 7,83]	6,95 [6,50; 7,78]	0,715
Инсулин, мкЕд/мл (Ме [Q1; Q3])	11,72 [7,70; 19,40]	14,60 [8,95; 22,93]	14,80 [10,10; 26,20]	0,277	13,30 [8,33; 20,80]	14,80 [10,10; 26,20]	0,453	11,72 [7,70; 19,40]	14,60 [9,30; 23,50]	0,12
С-пептид, пмоль/л (Ме [Q1; Q3])	958,32 [599,99; 1808,32]	1266,65 [656,83; 1883,31]	1799,98 [1324,99; 2449,98]	0,067	1133,32 [599,99; 1866,65]	1799,98 [1324,99; 2449,98]	0,035	958,32 [599,99; 1808,32]	1366,65 [699,99; 1966,65]	0,146
НОМА-IR (Ме [Q1; Q3])	4,18 [2,69; 7,27]	4,63 [2,68; 8,35]	6,08 [4,04; 7,79]	0,604	4,39 [2,66; 7,52]	6,08 [4,04; 7,79]	0,408	4,18 [2,69; 7,27]	4,97 [2,75; 8,07]	0,456
НОМА-%β (Ме [Q1; Q3])	52,57 [24,59; 124,12]	76,00 [42,91; 135,82]	85,84 [54,78; 113,85]	0,209	69,73 [32,54; 131,87]	85,84 [54,78; 113,85]	0,704	52,57 [24,59; 124,12]	80,49 [43,85; 133,33]	0,077
НОМА-IR (CP) (Ме [Q1; Q3])	2,89 [1,67; 5,63]	3,67 [1,65; 4,80]	4,99 [3,34; 7,32]	0,208	3,32 [1,67; 5,28]	4,99 [3,34; 7,32]	0,076	2,89 [1,67; 5,63]	3,82 [2,04; 5,29]	0,654
НОМА-islet (CP-normal) (Ме [Q1; Q3])	58,22 [33,08; 124,90]	80,23 [49,88; 155,62]	115,91 [86,86; 172,29]	0,066	68,46 [37,73; 144,85]	115,91 [86,86; 172,29]	0,114	58,22 [33,08; 124,90]	84,90 [50,55; 157,14]	0,042
Лептин, нг/мл (Ме [Q1; Q3])	9,74 [3,70; 17,28]	14,75 [8,39; 21,40]	20,89 [10,99; 25,68]	0,023	13,44 [5,87; 20,22]	20,89 [10,99; 25,68]	0,155	9,74 [3,70; 17,28]	15,00 [8,57; 22,07]	0,009
Адипонектин, мкг/мл (Ме [Q1; Q3])	4,32 [2,83; 7,48]	7,50 [2,81; 9,64]	5,54 [3,00; 8,83]	0,374	4,71 [2,78; 8,90]	5,54 [3,00; 8,83]	1,000	4,32 [2,83; 7,48]	7,40 [2,81; 9,64]	0,182
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	5,53 ± 1,58	5,48 ± 1,31	5,78 ± 1,42	0,453	5,62 ± 1,36	5,53 ± 1,58	0,844	5,78 ± 1,42	5,49 ± 1,33	0,209
ЛПНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,05 [2,50; 3,88]	3,15 [2,74; 3,61]	3,48 [2,80; 3,98]	0,843	3,09 [2,62; 3,79]	3,48 [2,80; 3,98]	0,625	3,05 [2,50; 3,88]	3,17 [2,74; 3,68]	0,669
ЛПВП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,41 [1,25; 1,80]	1,42 [1,14; 1,71]	1,48 [1,13; 1,58]	0,908	1,42 [1,15; 1,80]	1,48 [1,13; 1,58]	0,859	1,41 [1,25; 1,80]	1,43 [1,13; 1,70]	0,664
Триглицериды, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,82 [1,12; 2,62]	1,50 [1,06; 2,01]	1,69 [1,39; 2,48]	0,342	1,71 [1,08; 2,30]	1,69 [1,39; 2,48]	0,569	1,82 [1,12; 2,62]	1,52 [1,08; 2,01]	0,236

аллеля Т (52,57 [24,59; 124,12] против 80,49 [43,85; 133,33] соответственно; $p = 0,077$). При сравнении значений глюкозы натощак, HbA1c, инсулина, индекса НОМА-IR и НОМА-IR (CP) по трем анализируемым моделям наследования значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Анализ уровня адипокинов с учетом полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8 показал, что для носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т были характерны достоверно более низкие значения лептина как в кодоминантной (9,74 [3,70; 17,28] у носителей генотипа СС,

14,75 [8,39; 21,40] у носителей генотипа СТ и 20,89 [10,99; 25,68] у носителей генотипа ТТ; $p = 0,023$), так и в рецессивной модели наследования (9,74 [3,70; 17,28] у носителей генотипа СС против 15,00 [8,57; 22,07] у носителей аллеля Т; $p = 0,009$) (см. табл. 2). Согласно результатам корреляционного анализа, имела место обратная связь числа копий аллеля С изучаемого варианта гена с уровнем лептина ($r_s = -0,268$; $p = 0,005$).

Сравнительный анализ липидограммы в рамках трех моделей наследования статистически значимых различий не обнаружил (см. табл. 2).



Таблица 3. Параметры композиционного состава тела пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Жировая масса, кг (Me [Q1; Q3])	29,00 [24,10; 36,70]	33,20 [26,90; 40,40]	31,20 [31,15; 33,65]	0,179	30,80 [25,07; 39,60]	31,20 [31,15; 33,65]	0,625	29,00 [24,10; 36,70]	32,00 [27,05; 40,02]	0,064
Скелетно-мышечная масса, кг (Me [Q1; Q3])	21,30 [18,10; 30,60]	20,50 [17,90; 28,70]	19,50 [18,15; 23,65]	0,742	20,75 [17,95; 29,93]	19,50 [18,15; 23,65]	0,656	21,30 [18,10; 30,60]	20,50 [17,82; 28,32]	0,479
Доля скелетно- мышечной массы, % (Me [Q1; Q3]/M ± SD)	42,20 [39,30; 46,90]	42,10 [39,40; 46,30]	40,20 [38,15; 43,40]	0,537	42,15 [39,32; 46,38]	40,20 [38,15; 43,40]	0,358	42,58 ± 5,72	41,77 ± 5,73	0,418
Доля жировой массы, % (Me [Q1; Q3])	37,70 [30,90; 39,50]	39,50 [33,10; 42,80]	39,50 [35,05; 42,35]	0,086	37,80 [32,45; 42,05]	39,50 [35,05; 42,35]	0,567	37,70 [30,90; 39,50]	39,50 [33,08; 42,97]	0,027
Индекс жировой массы, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	11,10 [9,40; 13,00]	12,60 [9,80; 14,60]	11,40 [10,45; 13,15]	0,256	11,95 [9,70; 14,50]	11,40 [10,45; 13,15]	0,918	11,10 [9,40; 13,00]	12,50 [9,78; 14,60]	0,102
Индекс скелетно- мышечной массы, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	8,20 [7,10; 10,00]	8,00 [7,30; 9,60]	7,60 [6,95; 9,10]	0,770	8,10 [7,12; 9,70]	7,60 [6,95; 9,10]	0,591	8,20 [7,10; 10,00]	7,95 [7,07; 9,53]	0,563

При оценке параметров композиционного состава тела в зависимости от исследуемого полиморфизма была отмечена более низкая доля жировой массы у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (37,70 [30,90; 39,50] против 39,50 [33,08; 42,97]% соответственно; $p = 0,027$). Аналогичные изменения с уровнем, приближенным к статистической значимости, выявлены при анализе кодоминантной модели у носителей генотипа СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ (37,70 [30,90; 39,50] против 39,50 [33,10; 42,80] и 39,50 [35,05; 42,35]% соответственно; $p = 0,086$). Кроме того, установлены более низкая жировая масса тела у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (29,00 [24,10; 36,70] против 32,00 [27,05; 40,02] кг соответственно; $p = 0,064$) (табл. 3). Корреляционный анализ также свидетельствовал о наличии обратной связи между числом копий аллеля С и долей жировой массы тела ($r = -0,187$; $p = 0,029$).

Обсуждение

Роль гена SLC30A8 в патогенезе СД 2 типа подтверждена результатами GWAS, в которых аллель С полиморфизма rs13266634 ассоциирован с риском развития заболевания преимущественно через нарушения секреторной функции β -клеток [6, 10, 14]. С учетом гетерогенности СД 2 типа в настоящее время обсуждается вклад генетических факторов в формирование отдельных фенотипов, что определило цель настоящего исследования – оценить

ассоциацию rs13266634 гена SLC30A8 с клинико-метаболическими особенностями у пациентов с впервые установленным СД 2 типа.

Согласно результатам нашего исследования, полиморфизм rs13266634 гена SLC30A8 связан преимущественно с показателями секреторной функции β -клеток. Более низкие значения С-пептида и индекса HOMA-islet (CP-normal) у носителей аллеля С указывают на снижение функционального резерва β -клеток у данной группы пациентов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими участие гена SLC30A8 в формировании подтипа СД 2 типа, связанного с дисфункцией β -клеток. В ряде крупных исследований было показано, что ассоциированные с СД 2 типа локусы могут быть сгруппированы в кластеры в зависимости от преобладающего механизма действия – нарушения секреции инсулина или ИР. В работе Н. Kim и соавт., выполненной с использованием кластерного анализа локусов СД 2 типа, ген SLC30A8 был отнесен к β -клеточному кластеру со сниженной секрецией инсулина и относительным инсулинодефицитом [15]. Дальнейшие работы, посвященные изучению гетерогенности СД 2 типа, подтвердили, что ряд локусов, включая ген SLC30A8, формируют отдельный подтип заболевания, связанный с дисфункцией β -клеток [5]. Аналогичные выводы сделаны S. Ghatan и соавт. Так, при построении кластер-специфических полигенных шкал риска ген SLC30A8 также вошел в группу генетических вариантов, определяющих инсулин-дефицитный



фенотип СД 2 типа [16]. Было подчеркнуто, что влияние rs13266634 реализуется преимущественно через секреторную активность β -клеток, а не через периферическую ИР.

В настоящем исследовании наряду с ассоциациями полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с секреторной дисфункцией β -клеток выявлена его связь с параметрами липидного обмена. Носительство аллеля С коррелировало с более высокой распространенностью дислипидемии по сравнению с носительством генотипа ТТ, что может отражать формирование специфического клиничко-метаболического профиля. Следует отметить, что данные о связи rs13266634 с липидным обменом ограничены. Большинство исследований выполнено в популяциях без СД 2 типа, преимущественно при ожирении и метаболическом синдроме. Так, в бразильской когорте пациентов с ожирением показана ассоциация вариантов гена *SLC30A8*, включая rs13266634, с уровнем ЛПВП [17]. В другом исследовании у женщин с избыточной массой тела и андронидным типом распределения жира установлена связь аллеля С с гипертриглицеридемией и тенденцией к снижению уровня ЛПВП [18]. В то же время в ряде исследований, включая исследования с участием пациентов с СД 2 типа, значимых ассоциаций с показателями липидного обмена не обнаружено [19, 20].

В нашем исследовании у носителей генотипа СС выявлены более низкие уровни лептина и меньшая доля жировой массы тела по сравнению с носителями аллеля Т. В литературе описано, что влияние rs13266634 на риск развития и прогрессирования СД 2 типа может быть более выражено в подтипах заболевания, характеризующихся меньшей ролью ожирения и более значимым вкладом дисфункции β -клеток, что частично

перекликается с полученными нами результатами. В частности, в работе К. Ху и соавт. показано, что эффект rs13266634 гена *SLC30A8* различается между подтипами СД 2 типа в зависимости от массы тела, при этом ассоциации с показателями секреции инсулина были более выражены у лиц без ожирения [21]. В совокупности это позволяет предположить, что носительство аллеля С может быть связано с фенотипом, при котором секреторная дисфункция β -клеток играет более значимую роль в прогрессировании СД 2 типа, чем избыточная жировая масса.

Заключение

Генетические полиморфизмы способны детерминировать не только предрасположенность к развитию СД 2 типа, но и вариабельность его клинического течения. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что rs13266634 гена *SLC30A8* может вносить вклад в развитие СД 2 типа, характеризующегося более выраженной секреторной дисфункцией β -клеток в сочетании с особенностями липидного профиля и композиционного состава тела. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования на больших выборках с применением стандартизированных подходов к подтипуированию СД 2 типа и анализом генетических ассоциаций в отдельных фенотипических группах. В перспективе это будет способствовать разработке персонализированных подходов к стратификации риска и ведению пациентов на ранних этапах заболевания, что позволит повысить эффективность профилактики и замедлить развитие диабетических осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th ed. 2025.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025; 28 (5S): 1–175.
4. Wang X., Strizich G., Hu Y., et al. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. J. Diabetes. 2016; 8 (1): 24–35.
5. Suzuki K., Hatzikotoulas K., Southam L., et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Nature. 2024; 627 (8003): 347–357.
6. Chimienti F., Devergnas S., Favier A., Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes. 2004; 53 (9): 2330–2337.
7. Chimienti F., Favier A., Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. Biometals. 2005; 18 (4): 313–317.
8. Waters K.M., Stram D.O., Hassanein M.T., et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in Europeans in diverse racial and ethnic groups. PLoS Genet. 2010; 6 (8): e1001078.
9. Nicolson T.J., Bellomo E.A., Wijesekara N., et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. Diabetes. 2009; 58 (9): 2070–2083.



10. Cauchi S., Del Guerra S., Choquet H., et al. Meta-analysis and functional effects of the *SLC30A8* rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 100 (1): 77–82.
11. Fan M., Li W., Wang L., et al. Association of *SLC30A8* gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis. *Endocrine.* 2016; 53 (2): 381–394.
12. Cersosimo E., Solis-Herrera C., Trautmann M.E., et al. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr. Diabetes Rev.* 2014; 10 (1): 2–42.
13. Li X., Zhou Z.G., Qi H.Y., et al. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004; 29 (4): 419–423.
14. Dong F., Zhang B.-H., Zheng S.-L., et al. Association between *SLC30A8* rs13266634 polymorphism and risk of T2DM and IGR in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 564.
15. Kim H., Westerman K.E., Smith K., et al. High-throughput genetic clustering of type 2 diabetes loci reveals heterogeneous mechanistic pathways of metabolic disease. *Diabetologia.* 2023; 66 (3): 495–507.
16. Ghatan S., van Rooij J., van Hoek M., et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. *Genome Med.* 2024; 16 (1): 10.
17. De Campos Ferreira F., de Souza Pinhel M.A., Watanabe L.M., Diani L. Associations of *SLC30A8* polymorphisms with metabolic and dietary parameters in a Brazilian obesity cohort. *Hum. Nutr. Metab.* 2025; 43: 200351.
18. Sá D., Mendonça M.I., Sousa F., et al. Association of obesity-related genetic variants with android fat patterning and cardiometabolic risk in women. *Genes (Basel).* 2025; 16 (9): 1019.
19. Aiseoglu B., Parmaksız A., Ulusal D. Investigation of *Slc30a8* (Rs13266634) gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients. *Eurasian Mol. Biochem. Sci.* 2023; 2 (2): 6–13.
20. Ngwa N.E., Matshazi D.M., Davison G.M., et al. Association between the *MTNR1B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms and cardiometabolic risk profile in a mixed ancestry South African population. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 17122.
21. Xu K., Lv H., Zhang J., et al. The common rs13266634 C > T variant in *SLC30A8* contributes to the heterogeneity of phenotype and clinical features of both type 1 and type 2 diabetic subtypes. *Acta Diabetol.* 2022; 59 (4): 545–552.

Contribution of the rs13266634 Polymorphism in the *SLC30A8* Gene to the Formation of Clinical and Metabolic Features in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

D.R. Islamova, F.V. Valeeva, PhD, Prof., T.A. Kiseleva, PhD, Assoc. Prof., E.S. Egorova, PhD, R.A. Isaeva, I.I. Akhmetov, PhD

Kazan State Medical University

Contact person: Tatyana A. Kiseleva, tattiana@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by significant heterogeneity due to the interaction of genetic and environmental factors. The *SLC30A8* gene, encoding ZnT8, is involved in the regulation of insulin secretion. The rs13266634 polymorphism is associated with the risk of developing T2DM; however, its contribution to the formation of clinical and metabolic characteristics of the disease requires further investigation.*

Objectives – to study the association of the rs13266634 polymorphism in the *SLC30A8* gene with clinical and metabolic parameters in patients with newly diagnosed T2DM.

Material and methods. A single-center cross-sectional study involving 152 patients with newly diagnosed T2DM was conducted. Clinical examination, laboratory assessment of carbohydrate and lipid metabolism parameters, bioimpedance analysis of body composition, and genotyping of rs13266634 *SLC30A8* were performed. Statistical analysis included comparison of patient characteristics across three inheritance models, odds ratio (OR) assessment, and correlation analysis.

Results. Carriage of the C allele of rs13266634 in the *SLC30A8* gene is associated with a higher frequency of dyslipidemia and an increased risk of its development in patients with newly diagnosed T2DM (OR 6.19 (95% CI 1.37–28.08); $p = 0.018$). C allele carriers exhibited lower C-peptide levels compared to the TT genotype (1133.32 [599.99; 1866.65] vs 1799.98 [1324.99; 2449.98] pmol/L; $p = 0.035$). In the recessive model, the CC genotype was associated with lower values of the HOMA-islet (CP-normal) index, leptin levels, and fat mass percentage compared to T allele carriers ($p < 0.05$). Correlation analysis confirmed an inverse relationship between the number of copies of the C allele of the studied gene variant and the HOMA-islet (CP-normal) index, leptin, and body fat mass percentage ($p < 0.05$).

Conclusion. The rs13266634 polymorphism in the *SLC30A8* gene is associated with lower indices of β -cell secretory function and dyslipidemia, which may reflect its involvement in the formation of heterogeneity in clinical and metabolic characteristics in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *SLC30A8*, gene polymorphism, dyslipidemia, bioimpedance analysis



Особенности ведения пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом

Ф.В. Валеева, д.м.н., проф., Т.С. Йылмаз, к.м.н., К.Б. Хасанова, к.м.н.,
Ж.А. Родыгина, Л.Н. Мустафина

Адрес для переписки: Жанна Андреевна Родыгина, zhanna.rodygina.99@mail.ru

Для цитирования: Валеева Ф.В., Йылмаз Т.С., Хасанова К.Б. и др. Особенности ведения пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-14-18

В статье представлен клинический случай пациента 20 лет с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), диагностированным на стадии тяжелых скелетных нарушений в виде множественных костных кист, осложнившихся низкоэнергетическим переломом. Известно, что в 90–95% случаев ПГПТ обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы. Однако, учитывая агрессивное фенотипическое проявление ПГПТ, необходимо исключить наследственный генез заболевания, в частности синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Раннее выявление синдромальных патологий определяет тактику ведения и динамического контроля как каждого конкретного пациента, так и родственников первой линии родства, что в конечном итоге влияет на качество жизни и прогноз заболевания.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, множественная эндокринная неоплазия 1 типа, множественная эндокринная неоплазия 2А типа, множественная эндокринная неоплазия 4 типа, молодой возраст, наследственные синдромы

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринопатия, развивающаяся вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ). Практически в 90% случаев причиной его развития является солитарная аденома ОЩЖ. Значительно реже в качестве причин указываются множественные аденомы (гиперплазия) и рак ОЩЖ.

Истинную распространенность ПГПТ сложно оценить. Согласно разным источникам, она составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения [1]. Безусловно, информированность пациентов и доступность лабораторных исследований позволили повысить выявляемость и, следовательно, показатели распространенности заболевания, а также изменить клинический портрет пациентов [1, 2]. Речь, в частности, идет об увеличении числа больных с бессимптомными формами – с отсутствием гиперкальциемии и яркой клинической картины.

На спорадический ПГПТ приходится от 90 до 95% случаев. При этом диагноз может быть установлен только после исключения других причин заболевания [1]. Чаше спорадический ПГПТ встречается у женщин в возрасте от 40 до 60 лет. Мужчины болеют в три раза реже женщин [1].

При обнаружении ПГПТ в возрасте до 40 лет необходимо заподозрить наследственную форму заболевания (5–10% случаев) и провести дообследование. К наследственным заболеваниям, включающим ПГПТ, относятся синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа, синдром МЭН 2А типа, синдром МЭН 4 типа, а также синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, семейная изолированная гиперкальциемия и синдром семейного изолированного гиперпаратиреоза [1–3]. Последние встречаются значительно реже. Все указанные патологии имеют аутосомно-доминантный тип наследования и высокую степень пенетрантности.

Множественная эндокринная неоплазия 1 типа (синдром Вермера) развивается из-за мутации в гене *MEN1*, который кодирует ядерный белок менин [2]. Менин подавляет опухолевый рост, поэтому при его недостаточности развивается клеточная гиперплазия, а при отсутствии – опухолевая трансформация эндокринных желез нейроэктодермального происхождения [4]. Распространенность данного синдрома составляет 2–3 случая на 100 тыс. человек [5]. Синдром МЭН 1 типа проявляется сочетанным развитием опухолей околощитовидных желез (практически у всех пациентов), островкового аппарата поджелудочной железы (у двух третей пациентов)



и аденогипофиза (больше чем у половины пациентов). В рамках синдрома могут иметь место опухоли надпочечников, нейроэндокринные опухоли тимуса, легких и пищеварительного тракта [2], а также неэндокринные проявления (ангиофибромы, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и злокачественные образования молочной железы) [2]. Важно отметить, что для ПГПТ с носительством гена *MEN1* характерно более тяжелое течение, проявляющееся нефрокальцинозом, кожным зудом, кальцификацией, а также значительным снижением минеральной плотности костей с развитием остеопороза, низкотравматических переломов и фиброзно-кистозного остейта [6, 7]. После удаления ОЩЖ у пациентов с МЭН 1 типа восстановление минеральной плотности кости происходит значительно медленнее по сравнению с лицами со спорадическим ПГПТ [6]. Диагноз «синдром МЭН 1 типа» устанавливается при обнаружении двух из трех типичных для него эндокринных новообразований [2]. Однако характерная клиническая картина возможна и в отсутствие мутации гена *MEN1*, что, предположительно, связано с мутациями в других, еще не открытых генах [8]. Поэтому золотым стандартом диагностики данного синдрома считается генетический анализ [8].

Синдром МЭН 2 типа (синдром Сиппла) обусловлен герминальными мутациями в гене *RET* [6], расположенном в длинном плече 10-й хромосомы. Неконтролируемая пролиферация нейроэндокринных тканей возникает из-за экспрессии аномального RET-белка [7]. Синдром МЭН 2А типа регистрируется с частотой 1 случай на 30 тыс. человек, манифестирует в возрасте пяти – десяти лет и характеризуется следующей триадой: медуллярный рак щитовидной железы (92–100%), феохромоцитомы (50–70%) и поражение ОЩЖ (гиперплазия или аденома в 20–30% случаев) [9]. Первичный гиперпаратиреоз при МЭН 2 типа имеет ряд отличий от такового при МЭН 1 типа. Так, при МЭН 2А типа чаще встречается тотальная гиперплазия ОЩЖ, мочекаменная болезнь и асимптоматическая гиперкальциемия [7]. Тяжесть данного заболевания и прогноз для пациента напрямую зависят от стадии медуллярного рака щитовидной железы [7].

Развитие МЭН 4 типа ассоциировано с мутациями в гене *CDKN1B*. В результате снижается продукция клеточного супрессора (белка p27Kip1), что ведет к усилению клеточной пролиферации и дифференцировки эндокринных желез нейроэктодермального происхождения [10, 11]. Данное заболевание чрезвычайно редкое. На сегодняшний день известно менее 100 пациентов с такой мутацией в гене *CDKN1B*. Однако клиническая картина МЭН 4 типа идентична клинической картине МЭН 1 типа, хотя отмечены различия в возрасте манифестации и течении заболевания [11].

Причиной развития синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти является мутация в гене *CDC73*. Клиническая картина включает ПГПТ, кистозные либо неопластические поражения почек, развитие

оссифицирующих фибром верхней и/или нижней челюстей, гиперпластические, а также неопластические поражения матки [12]. Важно отметить, что именно у этой группы пациентов частота встречаемости карциномы ОЩЖ достигает 20%. Выявление карциномы кардинально меняет объем оперативного лечения ПГПТ [13].

Синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии, в основе которого лежит нарушение кальций-чувствительных рецепторов ОЩЖ (результат мутации в гене *CASR*), влечет за собой повышение синтеза ПТГ и уровня кальция в крови без повышения экскреции кальция с мочой [14]. Для постановки данного диагноза необходимо оценить экскрецию кальция в суточной моче и рассчитать отношение клиренса кальция к клиренсу креатинина. К сожалению, данные тесты в рутинной клинической практике проводятся редко, что объясняет низкую выявляемость данной патологии [14].

Семейный изолированный гиперпаратиреоз характеризуется поражением ОЩЖ в отсутствие опухолей других локализаций [15]. Единого мнения о генетической природе данного заболевания пока не существует. В связи с этим семейный изолированный гиперпаратиреоз рассматривается в качестве диагноза исключения при отсутствии клинико-лабораторного подтверждения других наследственных форм ПГПТ [15].

Ниже описан клинический случай в отношении молодого пациента с ПГПТ, диагностированным на этапе поздних костных осложнений.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 20 лет, был доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение многопрофильного стационара г. Казани в феврале 2025 г. с жалобами на острую боль в области верхней трети правого бедра, возникшую после падения при катании на горных лыжах.

В приемном отделении была проведена рентгеновская компьютерная томография костей таза и нижних конечностей, по результатам которой обнаружены оскольчатый перелом со смещением верхней трети диафиза правой бедренной кости, множественные костные кисты в бедренных костях, подвздошных костях, теле и дужке позвонка L4 справа (рис. 1–3). Пациент был госпитализирован в отделение травматологии для проведения хирургического лечения (блокируемый интрамедуллярный остеосинтез правой бедренной кости). Во время госпитализации проведены консультация эндокринолога, дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для исключения или подтверждения предварительного диагноза ПГПТ.

При лабораторном исследовании выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона и общего кальция в сыворотке крови, что подтвердило наличие ПГПТ. Кроме того, зафиксирован повышенный уровень щелочной фосфатазы (маркера костной резорбции), а также низкий уровень витамина D (таблица).



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография правой бедренной кости: оскольчатый перелом со смещением верхней трети диафиза правой бедренной кости

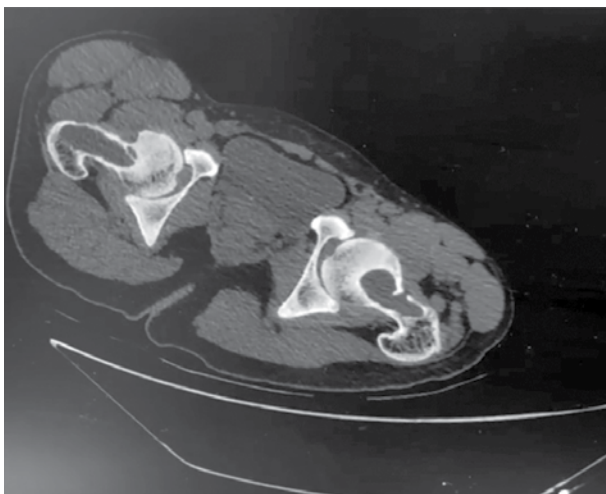


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография обеих бедренных костей: множественные костные кисты в бедренных костях

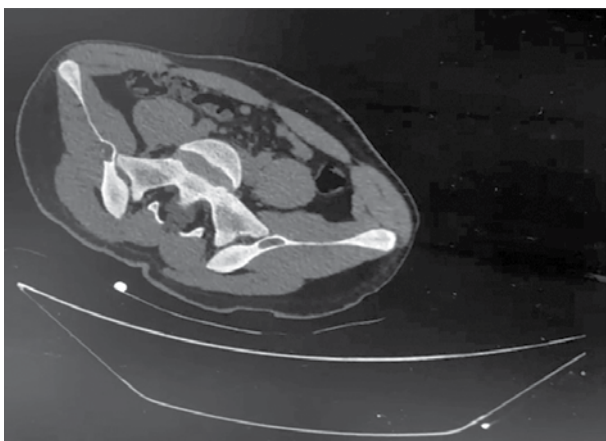


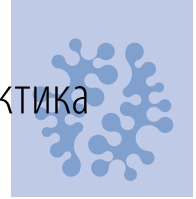
Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография таза: костные кисты в подвздошных костях

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы и ОЩЖ визуализировались гипоехогенные образования с неровными контурами, преимущественно по нижнему контуру, размером 11×8 и 10×6 мм, при цветном доплеровском картировании – с признаками кровотока. Сделано заключение: лимфатический узел (под вопросом) ОЩЖ (под вопросом). Была также проведена рентгеновская компьютерная томография тканей шеи от уровня внутреннего основания черепа, органов грудной клетки и органов брюшной полости, которая подтвердила наличие образования. По задненижнему полюсу левой доли щитовидной железы визуализировалась дополнительная структура неправильной формы размером $17 \times 18 \times 7$ мм, изоденсивная щитовидной железе, – гиперплазия ОЩЖ. Помимо этого, обнаружены кистозные опухоли в бедренных и тазовых костях, позвонках Th12 (мелкое кистозное образование по ходу нижней замыкательной пластинки размером $9 \times 9 \times 6$ мм) и L4, склерозированная опухоль в левой плечевой кости (уплотненное костное образование в проксимальном метафизе размером $21 \times 16 \times 21$ мм). Согласно данным видеоэзофагогастродуоденоскопии, выявлен гастродуоденит, что может быть связано с гиперкальциемией и повышением секреции гастрина и соляной кислоты, что может быть проявлением висцерального поражения при ПГПТ.

Пациент повторно консультирован эндокринологом. Окончательный диагноз: первичный гиперпаратиреоз, костная форма, впервые выявленный, аденома левой нижней ОЩЖ, закрытый оскольчатый патологический перелом верхней трети правой бедренной кости со смещением, множественные костные кисты. Рекомендовано: проведение скинтиграфии ОЩЖ с радиофармпрепаратом (РФП) с последующей селективной паратиреоидэктомией (операция была запланирована на март 2025 г.) [16].

При проведении скинтиграфии с Технетрилом ^{99m}Tc (МБВ) на исходных скинтиграммах в передней прямой проекции в интервале 15–25 минут после введения РФП его накопление в области щитовидной железы асимметричное. Кроме того, очаговое накопление на уровне нижнего полюса левой доли. На отсроченных скинтиграммах (через два часа после введения РФП) на фоне естественного клиренса щитовидной железы очаг аномального накопления на уровне нижнего полюса левой доли сохранился. При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии шеи и средостения (через 20–40 минут после введения РФП) определялось асимметричное накопление РФП в проекции щитовидной железы с очагом патологического накопления в нижнем полюсе левой доли. На основании результатов данного исследования было сформировано следующее заключение: скинтиграфические признаки аденомы нижней ОЩЖ слева.

В ходе оперативного вмешательства (28 марта 2025 г.) мобилизована и удалена левая нижняя ОЩЖ размером 25×15 мм.



Динамика лабораторных показателей

Показатель	Референсные значения	При госпитализации (февраль 2025 г.)	До операции (март 2025 г.)	После операции (март 2025 г.)
Паратиреоидный гормон, пг/мл	18–89	579,1	579,0	16,7
Кальций общий, ммоль/л	2,20–2,65	2,71	3,28	2,02
Кальций, скорректированный по альбумину, ммоль/л	2,20–2,65	2,696	–	–
Фосфор, ммоль/л	0,78–1,42	1,06	–	–
25(ОН)D, нг/мл	30–100	5,6	–	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	226,4	–	–
Креатинин, мкмоль/л	62–115	63	–	–
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	> 90	135	–	–

После оперативного лечения уровень как ПТГ, так и кальция значительно снизился (см. таблицу).

Гистологическая картина подтвердила аденому левой нижней ОЩЖ.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на третий день после селективной паратиреоидэктомии. Заключительный диагноз: первичный гиперпаратиреоз, костная форма, впервые выявленный, аденома нижней околощитовидной железы слева, паратиреоидэктомия нижней околощитовидной железы слева от 28 марта 2025 г., хронический гастродуоденит.

Рекомендации при выписке: продолжить прием колекальциферола в дозе 5000 МЕ/сут, контроль уровня 25(ОН)D, общего кальция, альбумина, креатинина, фосфора в сыворотке крови через один месяц с последующей консультацией эндокринолога.

Кроме того, с пациентом проведена беседа о том, что в молодом возрасте ПГПТ может быть одним из проявлений наследственных заболеваний, для подтверждения которых необходим генетический анализ, который, к сожалению, у лиц старше 18 лет не может быть выполнен в рамках реализации программы обязательного медицинского страхования. Отследить дальнейшую маршрутизацию данного пациента не удалось.

Обсуждение

Безусловно, пациент в описанном клиническом случае требует дальнейшего наблюдения. Приоритетной задачей является безотлагательное начало лечения костных нарушений (антирезорбтивная терапия деносумабом или бисфосфонатами, прием нативного витамина D и его активных метаболитов, препаратов кальция). Следующей по значимости задачей является проведение дифференциальной диагностики для выявления истинной причины развития ПГПТ. Несмотря на то что спорадическая форма встречается не только у взрослых, но и у детей, агрессивность течения заболевания в виде множественных костных кист, осложнившихся низкоэнергетическим переломом, подчеркивает

необходимость генетического исследования для верификации мутации в гене *MEN1*.

Большинство опухолей в составе синдрома МЭН I типа являются доброкачественными, проявляются гиперсекрецией гормона и/или сдавлением окружающих тканей. К опухолям поджелудочной железы относятся инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, ВИПомы, а также гормонально-неактивные образования. Опухоли аденогипофиза в составе МЭН I типа представлены пролактиномами, соматотропиномами, смешанными аденомами, продуцирующими пролактин и соматостатин, редко – опухолями, продуцирующими адренкортикотропный гормон. Однако не стоит забывать о риске злокачественной прогрессии данных новообразований. Неблагоприятный прогноз у пациентов с синдромом МЭН I типа связан с формированием дуоденопанкреатических нейроэндокринных новообразований, карциноидов тимуса и бронхов, наличие которых значительно сокращает продолжительность жизни (55 лет для мужчин и 46 лет для женщин) [7, 11]. Кроме того, данное заболевание обладает высокой степенью пенетрантности (к 20 годам – у 50%, а к 40 годам – у 95%), что важно и для родственников первой линии родства, в том числе будущих детей.

Своевременная диагностика синдромальной формы ПГПТ определяет тактику ведения, позволяет предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи. Важно помнить, что, даже если пациент отказывается от генетического исследования, врач должен выстроить диагностический поиск и разъяснить клинические последствия с акцентом на регулярный скрининг.

Заключение

Центральной фигурой в постановке диагноза ПГПТ является эндокринолог, от которого зависит успех именно дифференциальной диагностики, дальнейшего лечения и наблюдения. 🌐



Литература

1. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (5): 300–310.
2. Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (4): 4–7.
3. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2): 23–29.
4. Белобородов В.А., Степанов И.А. Эндокринные наследственные заболевания, ассоциированные с опухолями гипофиза. Таврический медико-биологический вестник. 2021; 24 (2): 191–196.
5. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза. Проблемы эндокринологии. 2020; 66 (1): 23–34.
6. Еремкина А.К., Сазонова Д.В., Бирик Е.Е. и др. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене *MEN1*. Проблемы эндокринологии. 2022; 68 (1): 81–93.
7. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Петеркова В.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2. Проблемы эндокринологии. 2003; 49 (2): 37–43.
8. Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2011; 57 (6): 21–26.
9. Белошицкий М.Е., Полякова Г.А. Множественная эндокринная неоплазия 2а типа (обзор литературы и клиническое наблюдение). Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6 (1): 106–110.
10. Неудахина В.О., Черникова Н.А., Сташевская В.Н. Множественные эндокринные неоплазии в клинической практике. Диагностика первичного гиперпаратиреоза на примере клинического случая. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (4): 87–91.
11. Петросян А.С., Бирик Е.Е., Салимханов Р.Х. и др. Новая гетерозиготная мутация в гене *CDKN1B* у пациентки с синдромом множественных эндокринных неоплазий 4 типа. Остеопороз и остеопатии. 2024; 27 (4): 31–37.
12. Горбачева А.М., Пушкарева А.С., Еремкина А.К. и др. Клинический случай длительно нераспознанного первичного гиперпаратиреоза. Профилактическая медицина. 2022; 25 (2): 74–80.
13. Матюшкина А.С., Горбачева А.М., Ткачук А.В. и др. Случай клинически агрессивного течения первичного гиперпаратиреоза, алгоритм дифференциальной диагностики. Проблемы эндокринологии. 2022; 68 (6): 59–66.
14. Свиридонова М.А. Синдром гипокальциурической гиперкальциемии. Редкость ли? Два клинических случая в амбулаторной практике. Проблемы эндокринологии. 2022; 68 (5): 24–31.
15. Крупинова Ю.А., Мокрышева Н.Г., Калинин Н.Ю. и др. Сложности дифференциальной диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с семейным изолированным гиперпаратиреозом. Клиническая медицина. 2020; 98 (3): 218–225.
16. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. Возрастная группа: взрослые. М., 2025.

Peculiarities of Management of Young Patients with Primary Hyperparathyroidism

F.V. Valeeva, PhD, Prof., T.S. Yilmaz, PhD, K.B. Khasanova, PhD, Zh.A. Rodygina, L.N. Mustafina

Kazan State Medical University

Contact person: Zhanna A. Rodygina, zhanna.rodygina.99@mail.ru

This article describes a clinical case of a 20-year-old patient with primary hyperparathyroidism (PHPT), diagnosed at the stage of severe skeletal abnormalities, including multiple bone cysts complicated by a low-energy fracture. It is known that 90–95% of cases of PHPT are caused by a solitary parathyroid adenoma. However, given the aggressive phenotypic manifestations of PHPT, hereditary origins of the disease, particularly multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, must be excluded. Early detection of syndromic pathologies determines the management and dynamic monitoring of both each individual patient and first-degree relatives, ultimately impacting quality of life and prognosis.

Keywords: primary hyperparathyroidism, multiple endocrine neoplasia type 1, multiple endocrine neoplasia type 2A, multiple endocrine neoplasia type 4, young age, familial syndromes



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»



Опыт применения фиксированной комбинации инсулинов деглудек и аспарт (Райзодег) в реальной клинической практике: гликемический контроль и другие эффекты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.В. Тюгаева

Адрес для переписки: Алиса Васильевна Тюгаева, 9sarhospital@rambler.ru

Для цитирования: Тюгаева А.В. Опыт применения фиксированной комбинации инсулинов деглудек и аспарт (Райзодег) в реальной клинической практике: гликемический контроль и другие эффекты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-20-25

Своевременность пересмотра и интенсификации терапии сахарного диабета (СД) 2 типа остается важной проблемой профилактики развития поздних осложнений заболевания. Эволюция сахароснижающих препаратов, включая препараты инсулина, может помочь справиться с данной проблемой.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации инсулинов деглудек и аспарт (ИДегАсп) для интенсификации терапии у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем в рутинной клинической практике.

Материал и методы. 36 взрослым пациентам с СД 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) выше целевого вместо двухфазных аналогов инсулина была назначена фиксированная комбинация инсулинов деглудек и аспарт (препарат Райзодег®). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами не прекращалась. По окончании трех месяцев применения препарата Райзодег® проведена оценка уровня HbA1c, расчетных показателей времени нахождения в определенных диапазонах гликемии (использовался валидированный дневник вариабельности гликемии), количества пациентов с эпизодами гипогликемии и тяжелой гипогликемии, динамики количества инъекций, массы тела, индекса массы тела, суточной дозы инсулина.

Результаты. Интенсификация инсулинотерапии с помощью ИДегАсп способствовала значимому снижению уровня HbA1c, увеличению доли времени пребывания в целевом диапазоне за счет сокращения времени нахождения в диапазонах выше и ниже целевого при нейтральном воздействии на вес и отсутствии случаев тяжелой гипогликемии. Кроме того, уменьшилось количество пациентов с эпизодами гипогликемии на фоне практически неизменных дозы инсулина и количества инъекций инсулина в день.

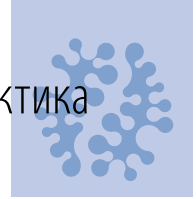
Вывод. Райзодег® позволяет безопасно улучшить контроль гликемии с одновременным снижением бремени лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, своевременность интенсификации инсулинотерапии, безопасность интенсификации инсулинотерапии, Райзодег, реальная клиническая практика

Введение

Целью терапии сахарного диабета (СД) 2 типа было и остается достижение и поддержание оптимального для каждого пациента гликемического контроля. Результаты канонического исследования UKPDS и фазы наблюдательного продолжения, опубликованные еще в конце прошлого века, продемонстрировали необходимость добиваться оптимальных показателей, включая гликированный гемоглобин (HbA1c) и максимально возможное время пребывания в целевом диапазоне гликемии.

Во многом именно поэтому в 2013 г. эксперты Американской ассоциации клинической эндокринологии впервые ввели в алгоритм лечения СД 2 типа трехмесячный интервал, по прошествии которого необходимо оценить эффективность проводимой сахароснижающей терапии. На основании результатов такой оценки принимается решение о продолжении терапии в неизменном виде или ее коррекции [1]. К сожалению, в реальной клинической практике существует большое количество препятствий для



энергичной эскалации/деэскалации сахароснижающей терапии. Во многом это объясняется клинической инерцией, которую определяют как неспособность начать, интенсифицировать или деинтенсифицировать терапию, когда это необходимо (в более поздней редакции: «в соответствии с клиническими рекомендациями») [2]. Частота случаев клинической инерции при терапии пациентов с СД 2 типа значительно варьируется – от 18% в Испании до 85% в США [2].

Согласно результатам исследований в условиях реальной клинической практики, среднее время, которое проходит с момента диагностики превышения целевых показателей HbA1c у больных СД 2 типа, находящихся на монотерапии пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), до добавления второго препарата составляет до 2,7 года. При этом известно, что уровень HbA1c, достигнутый в течение первого года после установления диагноза, напрямую связан с риском развития осложнений СД 2 типа в будущем и преждевременной смерти [3]. Время до интенсификации терапии третьим препаратом у получающих два сахароснижающих препарата может составлять 7,2 года. Для инсулинотерапии характерен самый длительный период отсрочки интенсификации – более шести лет [4].

Несвоевременность адаптации терапии к клиническим потребностям приводит к тому, что пациент долгое время находится вне зоны целевой гликемии. Так, согласно результатам наблюдательной программы ДИА-КОНТРОЛЬ, проведенной в России в условиях реальной клинической практики и включавшей 9844 пациента с СД 2 типа, только у 38,5% имел место уровень HbA1c 7% и менее [5]. У 37,5% обследованных данный показатель составлял 8% и более. Свыше 20% врачей не проводили интенсификацию сахароснижающей терапии при значениях HbA1c более 8%. У 12,5% пациентов интенсификация сахароснижающей терапии не проводилась даже тогда, когда уровень HbA1c превышал 10% [5].

Установлено, что отсрочка интенсификации сахароснижающей терапии даже на год увеличивает риск развития инфаркта миокарда на 67%, сердечной недостаточности на 64%, инсульта на 51% [3].

Факторы, лежащие в основе несвоевременности принятия клинических решений при СД 2 типа, в настоящее время интенсивно изучаются. До 20% таких факторов связаны с работой системы здравоохранения (нехватка времени, средств, обслуживающего персонала, оборудования, лекарств и т.д.), до 30% – с самим пациентом (сопутствующие заболевания, социально-экономический статус, психологическое состояние, например отказ от активного лечения при отсутствии тяжелых симптомов заболевания, недостаточная обученность и др.). Однако, согласно результатам специализированных исследований, самую большую долю (до 50%) в запаздывании пересмотра, своевременной интенсификации и оптимизации терапии в соответствии с текущими потребностями пациентов занимает комплекс факторов, относящихся к лечащим врачам [1, 6]. К этой группе факторов относят отсутствие знаний клинических руководств или несогласие

с их применимостью у некоторых групп пациентов; когнитивные предубеждения, например недооценка важности эскалации терапии и переоценка важности собственных назначений; мотивационные факторы, в частности неверие в свою способность внедрять клинические рекомендации в практику и низкий уровень самоэффективности при их выполнении.

Эффективность и безопасность сахароснижающего препарата, безусловно, играют роль в откладывании пересмотра терапии. Доказано, что одним из основных факторов, которые препятствуют своевременной интенсификации сахароснижающей терапии как со стороны пациентов, так со стороны врачей выступает страх развития гипогликемии, особенно ночной [5, 7]. Инсулинотерапия – один из наиболее эффективных способов достижения гликемического контроля, снижения гипергликемии и преодоления глюкозотоксичности. Именно поэтому современные руководства по лечению СД 2 типа рекомендуют начинать инсулинотерапию как можно раньше, а при высоких уровнях HbA1c – даже в дебюте заболевания. В последнем случае назначение инсулина позволяет преодолевать глюкозотоксичность, а при достижении целей индивидуального гликемического контроля обеспечивает преимущества в отношении исходов и долгосрочного прогноза [7].

Современные аналоги инсулина с базальным профилем действия позволяют уже на ранних этапах терапии добиваться значительных успехов в контроле гликемии, существенно улучшая как первую, так и вторую фазы секреции инсулина. Однако в исследовании 4-T была отмечена потребность в интенсификации инсулинотерапии уже через год от ее начала во многом из-за необходимости компенсации постпрандиальной гипергликемии [7]. Для этих целей с успехом стали применяться двухфазные, предварительно смешанные инсулиновые аналоги. Однако эти препараты имеют ограничения, в основе которых лежат фармакокинетические и фармакодинамические особенности, связанные с фиксированным соотношением короткой и продленной фракций инсулина, профилем действия каждой из фракций, а также с суммарной продолжительностью действия. К сожалению, даже при применении три раза в сутки они не всегда обеспечивают 24-часовой базальный сахароснижающий эффект, поскольку продолжительность их действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Необходимость ресуспендирования смесей аналогов инсулина, влекущего за собой риск неполного смешивания препарата и введения неточной дозы, также входит в список ограничений применения смесей инсулиновых аналогов.

Наиболее близко имитирует физиологический профиль действия инсулина первый и единственный растворимый комбинированный препарат инсулинов деглудек/аспарт (ИДегАсп) Райзодег® («Ново Нордиск», Дания). Данный препарат содержит 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции для покрытия потребности пациента как в базальном, так и в прандиальном инсулине.



Уникальность препарата ИДегАсп определяется необычными биофизическими свойствами инсулина деглудек, которые препятствуют взаимодействию молекул деглудека с молекулами аспарта, обеспечивая тем самым независимый друг от друга профиль действия обоих аналогов инсулина. Ученым впервые удалось совместить два аналога инсулина без взаимного влияния на фармакодинамику друг друга. В результате каждый из аналогов действует независимо от другого. При подкожном введении препарата базальный инсулин деглудек образует постепенно и равномерно диссоциирующие мультитексамерные цепочки. Параллельно этому процессу ультракороткий инсулин аспарт быстро распадается на мономеры, воспроизводя физиологические эффекты прандиального инсулина. В результате формируется уникальный профиль действия препарата ИДегАсп. Он сочетает в себе сверхдлинный, плоский, практически беспииковый базальный профиль действия инсулина деглудек, создающий все условия для минимизации риска развития гипогликемии, и совершенно самостоятельный, не зависящий от базального прандиальный профиль действия ультракороткого аналога инсулина аспарт. Кроме того, продолжительность действия растворимой лекарственной формы комбинированного препарата ИДегАсп в среднем составляет 25 часов, что полностью закрывает суточную потребность пациента в базальной коррекции и не требует ресуспендирования [8]. Как следствие, нивелируется риск неполного смешивания и выбора неточной дозы. Как до, так и после выведения препарата на фармацевтический рынок компания-производитель провела большое количество клинических исследований. Только в открытой базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov зарегистрировано 36 многоцентровых клинических исследований, в которых изучались различные аспекты применения препарата Райзодег® как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с СД 1 и 2 типов, включая детей с двух лет, в сочетании с разными комбинациями сахароснижающих препаратов.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали значимо большую эффективность и, что может быть более важно, безопасность препарата ИДегАсп не только по сравнению с монотерапией базальными аналогами инсулина, но и по сравнению с лечением двухфазным аналогом инсулина предыдущего поколения, а в ряде случаев даже по сравнению с базис-болюсной инсулинотерапией [9, 10].

Кроме того, улучшение показателей углеводного обмена (HbA1c и глюкозы плазмы натощак) сопровождалось снижением общего числа случаев развития гипогликемии и, самое главное, частоты случаев ночной гипогликемии. При этом достижение контроля гликемии требовало более низких доз ИДегАсп [9, 10].

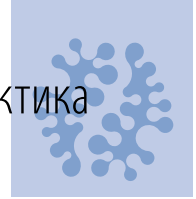
В медицинской литературе рандомизированные клинические исследования называют золотым стандартом клинических исследований [11]. Минимизация систематической ошибки отбора, контроль искажающих факторов, установление причинно-следственных связей, снижение предвзятости в оценке полученных результатов, тщательный контроль конечных точек

и строгие критерии формирования групп сравнения – все это позволяет использовать результаты таких исследований в качестве основы для разработки клинических рекомендаций. Однако и эти строго регламентированные исследования имеют свои узкие места. Низкая обобщаемость, невозможность оценить влияние препарата в более далекой перспективе, этические проблемы рандомизации, проблемы применения статистических методов и многое другое заставляют исследователей, фармацевтические компании и регулирующие органы здравоохранения обращаться к дополнительным инструментам оценки, а именно к исследованиям, проводимым в реальной клинической практике [12].

Исследования в условиях реальной клинической практики расширяют взгляд на применение того или иного препарата, в частности в реальных условиях местных систем здравоохранения у более широкой пациентской аудитории, которая в реальной жизни использует исследуемый препарат. Лиц пожилого возраста, беременных, детей, пациентов с коморбидными заболеваниями, иногда тяжелыми, представителей разных этнических групп, как правило, редко включают в рандомизированные клинические исследования. Кроме того, исследования в условиях реальной клинической практики позволяют проводить наблюдение в течение больших отрезков времени, что дает возможность оценить параметры эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе, а также установить редкие и отложенные неблагоприятные явления [12].

Такие исследования были проведены и в отношении ИДегАсп. Одним из таких является открытое проспективное исследование ARISE, проведенное в 65 центрах шести стран, в частности в Малайзии, ЮАР, Индии, Саудовской Аравии, Австралии и Филиппинах [13]. В данном исследовании приняли участие 1102 взрослых пациента с СД 2 типа, которые перешли на ИДегАсп с разных сахароснижающих препаратов, включая ПССП, базальный инсулин, инсулины в базис-болюсном режиме, премикс-инсулины и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), в соответствии с местной клинической практикой. В ходе исследования оценивали гликемический контроль и другие клинические параметры при переходе на ИДегАсп с других сахароснижающих препаратов. Результаты продемонстрировали значимо лучший гликемический контроль (снижение уровня HbA1c на 1,4%, уровня глюкозы плазмы натощак на 2,7 ммоль/л), снижение массы тела на 1,0 кг и дозы базального инсулина (у участников, ранее получавших инсулин, на 2,3 Ед), а также значительное уменьшение частоты случаев нетяжелой (общей и ночной) и тяжелой гипогликемии [13].

Другое исследование – исследование JAGUAR – проводилось в Японии у пациентов с СД 2 типа, в том числе старше 75 лет, с целью оценки гликемического контроля и безопасности препарата ИДегАсп в условиях реальной клинической практики [14]. Всего в исследовании приняли участие 10 798 пациентов, 3940 из которых были в возрасте старше 75 лет. Результаты оценивались через 12 месяцев терапии препаратом ИДегАсп.



Переход с разных схем применения сахароснижающих препаратов на ИДегАсп ассоциировался со значительным улучшением значений HbA1c (на 1,23%), даже в когорте пациентов старше 75 лет. Более того, значительно большая доля больных достигла уровня HbA1c менее 8,0% без возрастания частоты эпизодов гипогликемии. При этом результаты лечения оказались аналогичными у лиц моложе 75 лет и лиц старше 75 лет [14].

Еще одно исследование в условиях реальной клинической практики было проведено в Индии. В многоцентровом проспективном наблюдательном постмаркетинговом исследовании SMART приняли участие 1029 взрослых пациентов, из них 65,2% мужчин, с СД 1 и 2 типов [15]. Средний возраст больных составлял $55,0 \pm 12,2$ года, продолжительность заболевания – $10,8 \pm 7,4$ года. Основной целью этого исследования была оценка безопасности препарата ИДегАсп. Пациенты, соответствующие критериям включения, находились на разной сахароснижающей терапии, включая инсулин. Всем им была показана интенсификация лечения сахароснижающими препаратами. Они получали ИДегАсп в течение как минимум 12 месяцев в рамках обычной клинической практики. Данные собирались через 0, 3, 6 и 12 месяцев. Через 12 месяцев терапии препаратом ИДегАсп регистрировалось значительное снижение количества случаев гипогликемии (с 6,7 до 1,1%). При этом случаи тяжелой гипогликемии отсутствовали вовсе. Через 12 месяцев средний уровень HbA1c достоверно снизился с $9,5 \pm 1,8$ до $7,7 \pm 1,1\%$, а гликемия натощак – с $180,4 \pm 59,7$ до $130,0 \pm 33,1$ мг/дл. Данное проспективное неинтервенционное исследование препарата ИДегАсп подтвердило долгосрочную безопасность и переносимость такого лечения, а также значительное улучшение гликемического контроля [15].

Все указанные выше исследования были проведены в странах с отличными от России климатическими условиями, пищевыми привычками, системами здравоохранения и др. Таким образом, было бы целесообразным провести анализ результатов применения препарата Райзодег® в условиях реальной российской клинической практики с целью сформировать понимание, как и насколько влияет на эффективность и безопасность лечения перевод на комбинированный препарат ИДегАсп пациентов с СД 2 типа, до этого находившихся на разных схемах терапии двухфазными аналогами инсулина.

Ниже представлен российский опыт интенсифицированной инсулинотерапии в амбулаторной эндокринологической практике, осуществленной с помощью ИДегАсп и доступных в настоящее время в России средств самоконтроля.

Анализ клинического опыта

Описание

Целью данного анализа была оценка влияния ИДегАсп на гликемический контроль и безопасность терапии у больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне терапии двухфазными аналогами инсулина и разными ПССП.

Были проанализированы пациенты, находившиеся на разных схемах терапии с использованием смеси аналогов инсулина НовоМикс® 30 или его биоаналогов в дополнение к одному-двум ПССП (табл. 1). У всех больных уровень HbA1c не соответствовал целевому (табл. 2).

В результате была сформирована группа из 36 пациентов, из них 63,9% женщин и 36,1% мужчин. Средний возраст пациентов в данной группе составлял $63,00 \pm 8,37$ года (от 47 до 77 лет), длительность СД 2 типа – $12,4 \pm 4,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $30,1 \pm 4,48$ кг/м². Больные были переведены с двухфазных аналогов инсулина в режиме две-три инъекции в сутки на двукратный режим введения фиксированной комбинации ИДегАсп с коррекцией проводившейся ранее сахароснижающей терапией.

Эффективность нормализации углеводного обмена оценивали по динамике уровня HbA1c, расчетных показателей времени нахождения в тех или иных диапазонах гликемии (расчетное время в целевом диапазоне (pTIR), расчетное время выше целевого диапазона (pTAR)), безопасность – по количеству эпизодов гипогликемии и расчетному времени в диапазоне низких значений (pTBR < 3,9 ммоль/л), количеству пациентов с эпизодами гипогликемии.

Время нахождения в расчетных диапазонах определяли по дневнику вариабельности гликемии [16]. Это валидированный инструмент, позволяющий рассчитывать

Таблица 1. Распределение пациентов по составу сахароснижающей терапии после окончания исследования (n = 36)

Вид комплексной сахароснижающей терапии	Количество пациентов
ИДегАсп + метформин	10
ИДегАсп + иДПП-4	2
ИДегАсп + иНГЛТ-2	15
ИДегАсп + арГПП-1	5
ИДегАсп + иНГЛТ-2 + арГПП-1	3
ИДегАсп + иНГЛТ-2 + ПСМ	1

Примечание. иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины), иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ПСМ – производные сульфонилмочевины.

Таблица 2. Результаты перевода пациентов на препарат Райзодег® в условиях реальной клинической практики

Показатель/конечная точка	До перевода	После перевода	Изменение	p
Масса тела, кг	$82,8 \pm 9,4$	$81,90 \pm 9,02$	-0,9	0,7
ИМТ, кг/м ²	$30,10 \pm 3,48$	$29,90 \pm 3,36$	-0,2	0,7
HbA1c, %	$9,90 \pm 1,37$	$8,20 \pm 0,90$	-1,7	< 0,001
pTIR, %	$43,50 \pm 21,98$	$83,30 \pm 12,65$	+39,8	< 0,001
pTBR, %	$1,30 \pm 2,58$	$0,006 \pm 0,000$	-1,3	< 0,001
pTAR, %	$54,70 \pm 21,59$	$16,40 \pm 12,56$	-38,3	< 0,001
Коэффициент вариации	$26,00 \pm 5,57$	$19,90 \pm 3,07$	-6,1	< 0,001
Доза, МЕ	$53,10 \pm 13,16$	$54,30 \pm 9,65$	+1,2	0,6
Количество пациентов с ночной гипогликемией, абс.	2	0	-2	–
Количество пациентов, снизивших количество инъекций, абс.	–	–	27	–
Перевод на ИДегАсп вследствие дисгликемии, абс.	36	–	36	–



значения TIR, TAR и TBR, а также другие показатели с использованием результатов регулярного самоконтроля гликемии в определенные промежутки времени (четырёх- – семиточечный профиль в течение как минимум двух недель), когда в условиях рутинной амбулаторной практики непрерывный мониторинг гликемии недоступен.

Кроме того, анализировали динамику веса, ИМТ, дозы инсулина, количества пациентов, снизивших число инъекций.

После перевода со смешанных аналогов инсулина на ИДегАсп дозу последнего титровали в соответствии с данными самоконтроля. Самоконтроль осуществлялся ежедневно, при этом согласно рекомендациям разработчиков дневника вариабельности гликемии – от четырех до семи раз в сутки [16]. Через три месяца пациенты прошли то же обследование, что и на исходном визите, после которого произошла замена смешанных аналогов инсулина на ИДегАсп.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ описательной статистики. Для расчета использовали Т-критерий Уилкоксона. Результаты представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Результаты

Результаты трехмесячного применения комбинированного препарата ИДегАсп в условиях рутинной клинической практики свидетельствовали о выраженной эффективности данной схемы инсулинотерапии. Так, значимо снизился уровень HbA1c (на 1,7%), значительно увеличилось рTIR (на 39,8%) за счет уменьшения рTAR (см. табл. 2).

При анализе конечных точек в отношении безопасности лечения также отмечена положительная динамика. Так, значимо снизилась амплитуда колебаний гликемии в течение дня (статистически достоверное снижение коэффициента вариабельности) [17, 18].

В ходе клинического наблюдения не было выявлено ни одного случая тяжелой гипогликемии. Кроме того, стало больше пациентов, у которых уменьшилось число эпизодов легкой гипогликемии, снизилось количество

пациентов с ночной гипогликемией, сократилось также время пребывания в диапазоне показателей гликемии ниже целевых. Все это отмечено на фоне снижения количества инъекций. Несмотря на то что пациенты до перевода на инсулин Райзодег® были декомпенсированы, в результате смены терапии не потребовалось статистически значимой эскалации дозы инсулина.

Обсуждение

Анализ представленной клинической практики показал, что замена смеси аналогов инсулина на комбинированный препарат Райзодег® – два самостоятельных инсулина в одной инъекции – позволяет значимо улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа: снизить уровень HbA1c, увеличить время нахождения в целевом диапазоне гликемии без эскалации дозы инсулина. Такая терапия ассоциировалась со снижением количества эпизодов гипогликемии, в том числе ночной, и инъекций инсулина. Кроме того, она не приводила к увеличению массы тела, что чрезвычайно важно для пациентов с СД 2 типа и соответствует требованиям, предъявляемым к современным сахароснижающим препаратам.

Результаты нашего анализа были сопоставимы с данными международных исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, – ARISE, JAGUAR и SMART.

Заключение

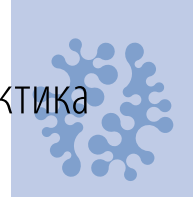
Своевременный пересмотр и интенсификация терапии СД 2 типа важны для профилактики поздних осложнений заболевания. Эволюция инсулинотерапии позволяет постепенно нивелировать несовершенства препаратов как факторов клинической инерции. Комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (Райзодег®) способна значимо улучшать контроль гликемии, одновременно снижая бремя лечения сахарного диабета. ☼

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.м.н. Г.А. Рюмину за техническую помощь в подготовке статьи.

Литература

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология). Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013; 2: 42–54.
2. Almgal T.H., Alzarah S.A., Aljanoubi F.A., et al. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2023; 59 (1): 182.
3. Reach G., Pechner V., Gentilella R., et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2017; 43 (6): 501–511.
4. Zhu N.A., Harris S.B. Therapeutic inertia in people with type 2 diabetes in primary care: a challenge that just won't go away. Diabetes Spectr. 2020; 33 (1): 44–49.
5. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы ДИА-КОНТРОЛЬ. Сахарный диабет. 2011; 14 (4): 75–80.
6. O'Connor P.J., Sperl-Hillen J.M., Johnson P.E., et al. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K., Battles J.B., Marks E.S., Lewin D.I., ed. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.



7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина. Сахарный диабет. 2014; 17 (4): 108–119.
8. Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вачугова А.А. и др. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов. Сахарный диабет. 2021; 24 (2): 175–184.
9. Edina B.C., Tandaju J.R., Wiyono L. Efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Cureus. 2022; 14 (6): e25612.
10. Haluzik M., Fulcher G., Pieber T.R., et al. The co-formulation of insulin degludec and insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal hypoglycaemia, independent of baseline glycated haemoglobin levels, disease duration or body mass index: a pooled meta-analysis of phase III studies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (7): 1585–1592.
11. Fernainy P., Cohen A.A., Murray E., et al. Rethinking the pros and cons of randomized controlled trials and observational studies in the era of big data and advanced methods: a panel discussion. BMC Proc. 2024; 18 (Suppl. 2): 1.
12. Klonoff D.C. The expanding role of real-world evidence trials in health care decision making. J. Diabetes Sci. Technol. 2020; 14 (1): 174–179.
13. Fulcher G.R., Akhtar S., Al-Jaser S.J., et al. Correction to: initiating or switching to insulin degludec/insulin aspart in adults with type 2 diabetes: a real-world, prospective, non-interventional study across six countries. Adv. Ther. 2023; 40 (1): 389–390.
14. Kaneko S., da Rocha Fernandes J.D., Yamamoto Y., et al. A Japanese study assessing glycemic control with use of IDegAsp co-formulation in patients with type 2 diabetes in clinical practice: the JAGUAR study. Adv. Ther. 2021; 38 (3): 1638–1649.
15. Kesavadev J., Gowda A., Kumar H., et al. Safety of insulin degludec/insulin aspart in patients with diabetes mellitus over a period of 1 year during routine clinical care in India: SMART (Study of Management of Diabetes with Ryzodeg™ Treatment). Med. Sci. (Basel). 2021; 10 (1): 1.
16. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М. и др. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (2): 26–31.
17. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019; 42 (8): 1593–1603.
18. Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет. 2014; 17 (2): 76–82.

Experience with the Use of a Fixed Combination of Insulins Degludec and Aspart (Ryzodeg) in Real World Clinical Practice: Glycemic Control and Other Effects in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.V. Tyugaeva

Saratov City Clinical Hospital No. 9

Contact person: Alisa V. Tyugaeva, 9sarhospital@rambler.ru

The timeliness of the revision and intensification of therapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains an important problem in preventing the development of its late complications. The evolution of sugar-lowering drugs, including insulin preparations, can help to cope with this problem.

Objectives – to evaluate the efficacy and safety of using a fixed combination of degludec and aspart insulins (IDegAsp) for intensive therapy in patients with type 2 diabetes with unsatisfactory glycemic control in routine clinical practice.

Material and methods. 36 adult patients with type 2 diabetes and glycated hemoglobin (HbA1c) levels above target values were prescribed a fixed combination of insulin degludec and aspart (Ryzodeg®) instead of two-phase insulin analogues. Therapy with oral hypoglycemic drugs did not stop. At the end of 3 months of using Ryzodeg®, the HbA1c level, estimated time spent in certain glycemic ranges (a validated glycemic variability diary was used), the number of patients with episodes of hypoglycemia and severe hypoglycemia, the dynamics of the number of injections, body weight, body mass index, and daily dose of insulin were evaluated.

Results. Intensification of insulin therapy with IDegAsp resulted in a significant reduction in HbA1c and an increase in the proportion of time spent in the target range by reducing the time spent above and below target, with a neutral effect on weight and no cases of severe hypoglycemia. Furthermore, the number of patients with hypoglycemia episodes decreased, despite a virtually unchanged insulin dose and number of daily insulin injections.

Conclusion. Ryzodeg® can safely improve glycemic control while reducing the burden of diabetes treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, timeliness of intensification of insulin therapy, safety of intensification of insulin therapy, Ryzodeg, real world evidence



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

Двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид – новая инкретиновая вершина

И.В. Глинкина, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Глинкина, irina_glinkina@rambler.ru

Для цитирования: Глинкина И.В. Двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1 тирзепатид – новая инкретиновая вершина. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-26-36

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение – хронические заболевания, признанные неинфекционными пандемиями нашего времени. Основными причинами колоссальной распространенности ожирения и СД 2 типа являются снижение физической активности, вестернизация образа жизни и старение населения. Ожирение и СД 2 типа остаются ведущими причинами развития тяжелой коморбидной патологии – атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, являющихся основными причинами смерти в современном мире. В связи с этим сохраняет актуальность поиск эффективных терапевтических стратегий управления данными состояниями. Статья посвящена тирзепатиду – первому двойному агонисту рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Рассматриваются физиологическая роль инкретинов – ГПП-1 и ГИП, обладающих панкреатическим и внепанкреатическим воздействием, их влияние на углеводный обмен, а также негликемические эффекты. Обсуждаются фармакокинетические и фармакодинамические свойства тирзепатида. Представлены результаты клинических исследований эффективности, безопасности и переносимости тирзепатида у пациентов с СД 2 типа, избыточным весом/ожирением, а также его роль в улучшении прогноза у пациентов с СД 2 типа, АССЗ, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, синдромом обструктивного апноэ сна. Помимо основного действия, направленного на улучшение гликемического контроля и снижение массы тела, отмечены такие его эффекты, как снижение артериального давления и улучшение липидного профиля. Кроме того, показаны перспективы применения тирзепатида, в настоящее время оцениваемые в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, избыточный вес, ожирение, гликемический контроль, снижение веса, двойной агонист рецепторов ГИП/ГПП-1, тирзепатид

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение – хронические заболевания, которые называют неинфекционной эпидемией XXI в. Согласно данным Международной диабетической федерации, на сегодняшний день СД страдают 589 млн лиц в возрасте от 20 до 79 лет. К 2050 г. количество пациентов с СД может достичь 852,5 млн [1]. Большинство диагностированных случаев приходится на СД 2 типа, что обусловлено высокой распространенностью избыточной массы тела/ожирения, гиподинамией и старением населения. Так, в настоящее время более чем у 1 млрд человек, или у каждого восьмого, имеет место ожирение, у 43% взрослого населения – избыточная масса тела. Согласно отчетам по базе данных клинко-эпидемиологического

мониторинга СД, на начало 2026 г. в Российской Федерации число пациентов с СД 2 типа составляло более 5,3 млн [2].

Ожирение и СД 2 типа вследствие общего патогенетического звена – инсулинорезистентности – ассоциированы с кластером факторов риска атеросклероза: артериальной гипертензией, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), атерогенной дислипидемией и др., что существенно увеличивает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Кроме этого, неудовлетворительный гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа приводит к формированию хронических осложнений, потере трудоспособности, ранней инвалидизации, снижению качества жизни и преждевременной смерти [3–5].



Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, направленных как на снижение и поддержание массы тела, так и на улучшение гликемического контроля и сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 типа и/или избыточной массой тела/ожирением являются одной из актуальнейших задач.

Физиологическая роль глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида

О существовании инкретинов – гормонов, вырабатываемых клетками желудочно-кишечного тракта, – известно с первой трети XX в. Однако их роль в гомеостазе глюкозы стала понятна относительно недавно – в 60-х гг. прошлого века, когда появилась возможность определять уровень инсулина в плазме [6].

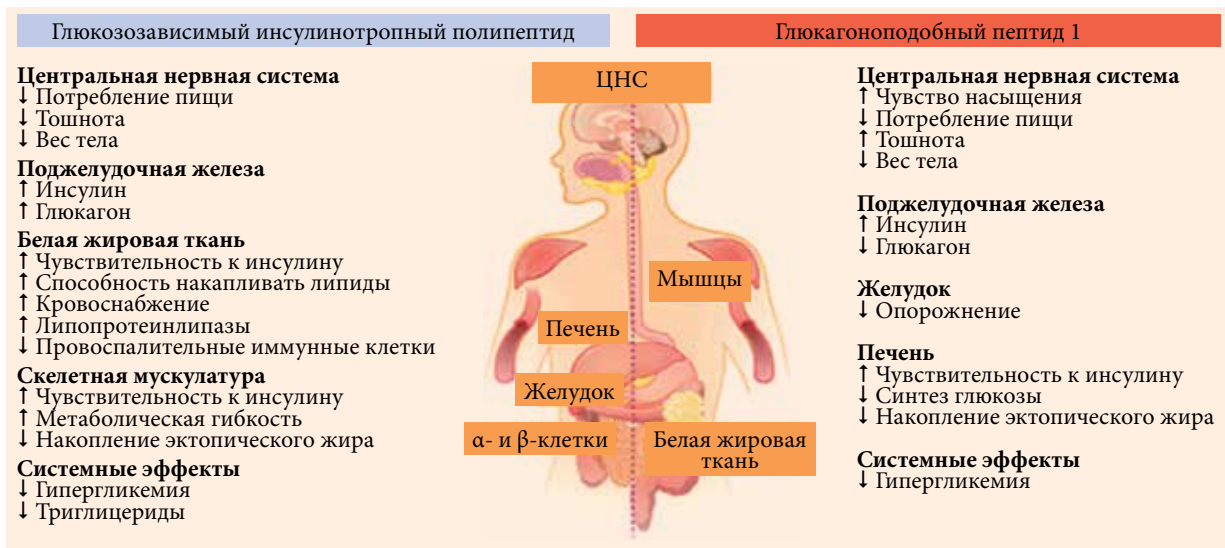
Такие инкретины, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), или желудочный ингибирующий пептид, относятся к суперсемейству глюкагона [7]. Оба инкретина высвобождаются энтероэндокринными клетками, расположенными в эпителиальной ткани кишечника, в ответ на поступление пищи.

Глюкагоноподобный пептид 1 секретируется преимущественно L-клетками подвздошной и толстой кишки, однако он может высвобождаться и из ядра одиночного тракта центральной нервной системы (ЦНС) [6]. Рецепторы к ГПП-1 обнаружены в α - и β -клетках поджелудочной железы, почках, сердце, желудке, легких, периферической и центральной нервной системе [6]. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на уровень глюкозы и подавляет секрецию глюкагона α -клетками, замедляет опорожнение желудка, способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребления пищи, что приводит к уменьшению массы тела (рисунок) [6, 8].

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид секретируется K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки [6, 9]. Рецепторы к ГИП представлены не только в островковых клетках поджелудочной железы, но и в жировой ткани, а также в головном мозге [7]. Данный инкретин стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкагона, усиливает липогенез и чувствительность к инсулину жировой ткани, снижает тошноту и аппетит, а также обладает многочисленными негликемическими эффектами, воздействуя на кардиомиоциты, эндотелий сосудов и скелетную мускулатуру [8, 10, 11].

Оба инкретина – ГПП-1 и ГИП – играют ключевую роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы прежде всего за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина, получившей название инкретинового эффекта [6]. Однако нативные ГПП-1 и ГИП подвергаются расщеплению дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4) – ферментом, содержащимся в энтероцитах. Так, период полужизни ГИП достигает 5–7 минут, ГПП-1 – 1–2 минуты [12]. Оба инкретина выводятся почками [12].

У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект снижен [13]. Необходимо отметить, что в отношении секреции ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа были получены противоречивые данные. Так, в одних исследованиях продемонстрировано умеренное нарушение секреции ГПП-1, в других – нормальная или даже повышенная его секреция. Вместе с тем во всех исследованиях отмечена выраженная резистентность β -клеток поджелудочной железы к стимулирующему эффекту ГПП-1, что обуславливает уменьшение постпрандиальной секреции инсулина [13, 14]. У больных СД 2 типа также было показано снижение инсулинотропного действия ГИП, что объясняется снижением числа и/или чувствительности рецепторов ГИП [15]. В исследованиях на животных установлено, что совместное применение агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и ГИП (арГИП) может снижать



Эффекты ГИП и ГПП-1 на органы и системы [8]



потребление пищи и массу тела в большей степени, чем использование любого из этих препаратов по отдельности. Это указывает на их синергический эффект [16, 17]. Доказано также, что комбинированный прием арГПП-1 и арГИП обладает большей сахароснижающей эффективностью по сравнению с использованием арГПП-1 и арГИП по отдельности и оказывает синергический эффект в снижении массы тела [18, 19]. Как следствие, был разработан новый класс препаратов – двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1 (арГИП/ГПП-1), также называемых твинкретинами.

Тирзепатид: строение молекулы, фармакокинетика/фармакодинамика, механизм действия

Тирзепатид – первый двойной арГИП/ГПП-1, разработанный и зарегистрированный для лечения СД 2 типа и ожирения. Тирзепатид является модифицированным белком, созданным на основе нативной последовательности ГИП. Он состоит из 39 аминокислот и присоединенного фрагмента двухосновной С20-жирной кислоты, обеспечивающего его связывание с альбумином, что продлевает период полувыведения препарата и позволяет вводить его подкожно один раз в неделю [20].

Тирзепатид обладает высокой селективностью и аффинностью с рецепторами ГПП-1 и ГИП. Он усиливает как первую, так и вторую глюкозозависимую фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также подавляет секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что приводит к снижению как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии. Кроме того, тирзепатид регулирует аппетит и замедляет моторику желудочно-кишечного тракта, что способствует повышению чувства насыщения, уменьшению потребления пищи и снижению массы тела за счет сокращения количества жировой ткани [21].

В исследованиях фармакокинетики фармакокинетический профиль тирзепатида был сопоставим у пациентов с СД 2 типа и здоровых добровольцев.

Тирзепатид вводится подкожно. При этом он обладает 80%-ной биодоступностью независимо от области введения: в живот, плечо или бедро [20]. Максимальная концентрация активного вещества в плазме достигается в течение 72 часов [20]. Тирзепатид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, составляющей 99%. Период полувыведения препарата составляет приблизительно пять дней, что позволяет вводить его один раз в неделю. Метаболизм тирзепатида происходит путем протеолиза, β -окисления С20-жирнокислотной части и гидролиза амида [20]. Важно отметить, что тирзепатид не метаболизируется через систему цитохрома Р450 (СYP450), что снижает вероятность лекарственных взаимодействий. Препарат выводится с мочой и калом. В проведенных исследованиях фармакокинетические параметры тирзепатида не зависели от наличия почечной (терминальная стадия) и печеночной (класс С по шкале

Чайлда – Пью) недостаточности, а также от возраста, пола, расы, этнической принадлежности или массы тела исследуемых [20].

Применение при сахарном диабете 2 типа

Эффективность и безопасность тирзепатида в виде моно- и комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа были изучены в программе клинических исследований SURPASS 1–5 фазы III [22–26]. Сердечно-сосудистая безопасность и влияние тирзепатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа оценивались в пятилетнем клиническом исследовании SURPASS-CVOT [27].

Монотерапия

Монотерапия тирзепатидом оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SURPASS-1 фазы III [22]. В него были включены 478 пациентов с СД 2 типа, не получавших сахароснижающей терапии. Из них 48% – женщины. Средний возраст участников исследования составлял 54,1 года, вес – 85,9 кг, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,94%. Больные были рандомизированы на группы тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг или плацебо, которые вводили один раз в неделю в течение 40 недель. К 40-й неделе терапия тирзепатидом во всех дозах привела к значительному снижению уровня HbA1c по сравнению с применением плацебо – -1,87, -1,89 и -2,07 против +0,04% соответственно ($p < 0,0001$). Кроме того, было отмечено уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и достижение индивидуальных целей лечения у большинства получавших тирзепатид. В группах тирзепатида снижение массы тела оказалось статистически значимым по сравнению с группой плацебо – -7,9, -9,3 и -11,0 против -0,9% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами терапии тирзепатидом были тошнота (12–18 против 6% при применении плацебо), диарея (12–14 против 8%) и рвота (2–6 против 2%). Все побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта были легкой или умеренной степени тяжести, их частота и выраженность уменьшались со временем. При применении тирзепатида не сообщалось о развитии клинически значимой или тяжелой гипогликемии.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность монотерапии тирзепатидом у пациентов с СД 2 типа.

Комбинация с метформинном

Комбинация тирзепатида с метформинном оценивалась в исследовании SURPASS-2 [23]. В открытом рандомизированном исследовании были включены 1879 пациентов с СД 2 типа, не достигших удовлетворительного гликемического контроля на фоне терапии метформинном в дозе ≥ 1500 мг/сут. 53% участников исследования составляли женщины. Средний возраст больных – 56,6 года, вес – 93,7 кг, уровень HbA1c – 8,28%. Пациенты были рандомизированы



на группы тирзепатида в дозах 5 мг/нед, 10 мг/нед или 15 мг/нед либо семаглутида в дозе 1 мг/нед. Данные препараты добавляли к исходной терапии метформином. Через 40 недель терапия тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг привела к снижению уровня HbA1c на 2,01, 2,24 и 2,30% соответственно, а терапия семаглутидом в дозе 1 мг – на 1,86% ($p = 0,02$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ для разных доз тирзепатида по сравнению с семаглутидом). Сопоставимая динамика отмечена в отношении уровня ГПН. Снижение массы тела при применении тирзепатида было дозозависимым и превосходило таковое при использовании семаглутида – -7,6, -9,3, -11,2 против -5,7 кг ($p < 0,001$ для всех сравнений). Наиболее частыми побочными эффектами при применении тирзепатида и семаглутида были желудочно-кишечные расстройства: тошнота (17–22 против 18%), диарея (13–16 против 8%), рвота (6–10 против 8%) и снижение аппетита (7–9 против 5%). Все побочные эффекты были легкой или умеренной степени тяжести, их частота и выраженность уменьшались со временем.

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована большая эффективность терапии тирзепатидом по сравнению с терапией семаглутидом в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Комбинация с метформином/ингибиторами натрий-глюкозного контранспортера 2

Исследование SURPASS-3 фазы III было посвящено оценке терапии тирзепатидом в комбинации с метформином/ингибиторами натрий-глюкозного контранспортера 2 (иНГЛТ-2) [24]. В открытом рандомизированном исследовании длительностью 52 недели были включены 1444 взрослых пациента с СД 2 типа, ранее не получавших препараты инсулина и не достигших целевых показателей гликемического контроля на фоне терапии метформином с или без иНГЛТ-2. В данном исследовании количество женщин составило 44%. Средний возраст больных – 57,4 года, вес – 94,3 кг, уровень HbA1c – 8,17%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на группы введения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг раз в неделю или инсулина деглудек ежедневно (титрация дозы инсулина до уровня ГПН менее 5,0 ммоль/л). Через 52 недели уровень HbA1c снизился на 1,93, 2,20 и 2,37% в группах тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно и на 1,34% в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$ для всех сравнений). В группах тирзепатида большее количество пациентов достигли уровня HbA1c менее 7% по сравнению с группой инсулина деглудек. В каждой группе треть пациентов в дополнение к метформину получала иНГЛТ-2. Различий в гликемическом контроле между получавшими метформин с иНГЛТ-2 или только метформин не наблюдалось. Терапия тирзепатидом привела к снижению массы тела, в то время как терапия инсулином деглудек – к ее увеличению. Различия между группами составило от -9,8 до -15,2 кг ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

Частота случаев развития тошноты (12–24 против 2%), диареи (15–17 против 4%), рвоты (6–10 против 1%) и снижения аппетита (6–12 против 1%) была выше при применении тирзепатида в любой дозе по сравнению с использованием инсулина деглудек. Клинически значимая или тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 1–2% получавших тирзепатид. Таковая имела место у 7% применявших инсулин деглудек. Таким образом, добавление тирзепатида к терапии метформином и иНГЛТ-2 приводило к большему снижению уровня HbA1c и массы тела при меньшей частоте гипогликемических эпизодов, однако сопровождалось более высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов.

Комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском

В открытом рандомизированном исследовании SURPASS-4 фазы III длительностью 52 недели были включены 2002 взрослых больных СД 2 типа с АССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском, ранее не получавших препараты инсулина и не достигших целевых показателей гликемического контроля на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформин, иНГЛТ-2, препараты сульфонилмочевины в любой комбинации) [25]. Среди участников исследования было 38% женщин. Средний возраст пациентов составлял 63,6 года, вес – 90,3 кг, уровень HbA1c – 8,52%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:3 на введение тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг ежедневно или инсулина гларгина ежедневно (титрация дозы инсулина до уровня ГПН менее 5,5 ммоль/л). Одним из оцениваемых исходов была частота возникновения первого сердечно-сосудистого события: транзиторной ишемической атаки, реваскуляризации коронарных артерий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертей. Через 52 недели уровень HbA1c снизился на 2,24, 2,43 и 2,58% в группах тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно и на 1,44% в группе инсулина гларгина ($p < 0,0001$ для всех сравнений). В группах тирзепатида большее количество пациентов достигли уровня HbA1c менее 7% по сравнению с группой инсулина гларгин, при этом в них имели место и более низкие значения ГПН. Снижение веса на фоне терапии тирзепатидом было дозозависимым и превосходило таковое при применении инсулина гларгина – -9,0, -11,4 и -13,5 кг соответственно ($p < 0,0001$ для всех сравнений). За время исследования зарегистрировано 109 сердечно-сосудистых событий, риск возникновения которых был сопоставим в обеих группах (отношение рисков (ОР) 0,74 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,51–1,08). Частота случаев тошноты (12–23 против 2%), диареи (13–22 против 4%), рвоты (5–9 против 2%) и снижения аппетита (9–11 против < 1%) была выше при применении тирзепатида в любой дозе по сравнению



с использованием инсулина гларгин. Клинически значимая или тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 8% пациентов, получавших тирзепатид. Среди получавших инсулин гларгин таких было 19%.

Исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и АССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском терапия тирзепатидом приводила к большему снижению уровня HbA1c и веса, чем терапия инсулином гларгин, без увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Комбинация с базальным инсулином

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование SURPASS-5 фазы III длительностью 40 недель были включены 475 взрослых пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин гларгин в комбинации с ПССП и не достигших целевых показателей гликемического контроля [26]. Среди участников исследования было 44% женщин. Средний возраст больных составлял 61 год, вес – 95,2 кг, уровень HbA1c – 8,31%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на введение тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг или плацебо в дополнение к инсулину гларгину в максимально переносимой дозе. На 40-й неделе терапия тирзепатидом в дозах 10 мг и 15 мг способствовала значительному снижению уровня HbA1c по сравнению с применением плацебо – -2,40 и -2,34 против -0,86% соответственно ($p < 0,001$ для обеих доз тирзепатида). В группах тирзепатида пациенты чаще достигли уровня HbA1c менее 7% и имели более низкие значения ГПН по сравнению с группой плацебо. Снижение веса на фоне терапии тирзепатидом было дозозависимым и составило 5,4, 7,5 и 8,8% соответственно. В группе плацебо, наоборот, отмечено увеличение веса на 1,6% ($p < 0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении тирзепатида были тошнота (12,9–18,3 против 2,5% на фоне приема плацебо), диарея (12,1–20,8 против 10,0%), рвота (6,9–12,5 против 2,5%), снижение аппетита (6,9–14,2 против 1,7%). Клинически значимая или тяжелая гипогликемия была зарегистрирована у 14,2–19,3% пациентов, получавших тирзепатид, и у 12,5% пациентов, получавших плацебо.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности улучшения гликемического контроля при добавлении тирзепатида к терапии базальным инсулином в комбинации с ПССП у пациентов с СД 2 типа.

Влияние терапии тирзепатидом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В двойное слепое исследование SURPASS-CVOT были включены 13 165 пациентов с СД 2 типа и АССЗ [27]. Из них 29,0% составляли женщины. Средний возраст больных – 64,1 года, индекс массы тела (ИМТ) – 32,6 кг/м², уровень HbA1c – 8,4%, длительность СД – 14,7 года. В качестве препарата сравнения выбран арГПП-1 дулаглутид, ассоциированный

со снижением частоты сердечно-сосудистых событий. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения в дополнение к исходной сахароснижающей терапии еженедельных подкожных инъекций тирзепатида (до 15 мг) или дулаглутида (1,5 мг). В группу тирзепатида было включено 6586 пациентов, в группу дулаглутида – 6579. Первичной конечной точкой стала комбинированная конечная точка, включавшая смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. Первичной конечной точки достиг 801 (12,2%) пациент в группе тирзепатида и 862 (13,1%) пациента в группе дулаглутида (ОР 0,92 (95,3% ДИ 0,83–1,01); $p = 0,003$ для не меньшей эффективности и $p = 0,09$ для превосходства). Частота нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах, однако в группе тирзепатида наблюдалось большее число желудочно-кишечных нежелательных явлений.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа и АССЗ тирзепатид не уступал дулаглутиду по комбинированному показателю смертности от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта, что свидетельствует не только о сердечно-сосудистой безопасности тирзепатида, но и о снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти на фоне его применения в этой особенно уязвимой группе больных.

Место в современных рекомендациях по лечению сахарного диабета 2 типа

Эксперты Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета рекомендуют использовать тирзепатид в качестве дополнения не только к метформину, но и к другим сахароснижающим препаратам для улучшения гликемического контроля, особенно при наличии у пациентов избыточного веса или ожирения, АССЗ, высокого риска развития гипогликемии или тяжелой гипогликемии в анамнезе [28–30].

Тирзепатид был включен в 12-е издание Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, актуализированных Российской ассоциацией эндокринологов в 2025 г. Согласно указанному документу, тирзепатид может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, за исключением ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) вследствие нерациональности этого сочетания, и препаратами инсулина [31]. В нем также подчеркнута, что терапия тирзепатидом будет иметь преимущества у пациентов с СД 2 типа и ожирением, МАЖБП, гипогликемиями в анамнезе.

Терапия избыточного веса и ожирения

С целью оценки эффективности и безопасности применения тирзепатида для лечения избыточного веса/ожирения была разработана программа клинических исследований SURMOUNT 1–4 [32–35].



В исследованиях SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 и SURMOUNT-4 исходные характеристики и демографические данные участников были сопоставимы: 63–70% составляли женщины, средние значения ИМТ – 38,0–38,6 кг/м², средний возраст – 45–48 лет, у 31–37% не было каких-либо осложнений, связанных с ожирением. В исследовании SURMOUNT-2 у всех участников имел место СД 2 типа (средний уровень HbA1c – 8%, средняя продолжительность заболевания – 8,5 года). При этом женщин было меньше – 51%. Пациенты в исследовании SURMOUNT-2 были старше (средний возраст – 54,2 года), исходно имели более низкие значения ИМТ (36,1 кг/м²) и большее число осложнений, ассоциированных с ожирением [32–36].

В исследованиях SURMOUNT-1 и SURMOUNT-2 использовались фиксированные дозы тирзепатида, тогда как в исследованиях SURMOUNT-3 и SURMOUNT-4 препарат применяли в максимально переносимой дозе (10 мг или 15 мг) [37].

В исследовании SURMOUNT-1 приняли участие 2539 пациентов. Их рандомизировали для получения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг или плацебо в течение 72 недель в сочетании с умеренно интенсивным изменением образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут плюс физическая активность 150 мин/нед). Наблюдение за пациентами с предиабетом (n = 1032) было продлено до 176 недель, чтобы обеспечить достаточное время для выявления потенциальных различий в прогрессировании СД 2 типа, оценки долгосрочных изменений веса и безопасности тирзепатида [32].

В исследовании SURMOUNT-2 были включены 938 пациентов с СД 2 типа и ИМТ ≥ 27 кг/м², которые были рандомизированы на группы еженедельного введения тирзепатида в дозах 10 мг и 15 мг или плацебо в течение 72 недель. В исследование не включали больных, находившихся на терапии препаратами инсулина, арГПП-1 и иДПП-4. Всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут плюс физическая активность 150 мин/нед), аналогичная предложенной в исследовании SURMOUNT-1 [33].

В исследовании SURMOUNT-3 длительностью 84 недели оценивались безопасность и эффективность тирзепатида в максимально переносимой дозе (10 мг или 15 мг) у лиц с избыточным весом/ожирением, у которых после 12-недельной программы модификации образа жизни вес снизился на 5% и более [34]. В 12-недельную программу модификации образа жизни (подготовительный период), включавшую очные консультации по изменению образа жизни, в том числе когнитивно-поведенческую терапию, низкокалорийную диету (1200 ккал/сут для женщин и 1500 ккал/сут для мужчин) и рекомендации по умеренной физической активности длительностью 150 мин/нед, были включены 806 пациентов. Достигшие к концу 12-недельного подготовительного периода снижения веса на 5% и более от исходного уровня (n = 579) были рандомизированы в группы

терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг или плацебо, проводившейся в течение 72 недель [34].

Исследование SURMOUNT-4 длительностью 88 недель было посвящено сравнению безопасности и эффективности тирзепатида в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг и плацебо, применяемых для поддержания снижения веса после 36-недельного открытого подготовительного периода приема тирзепатида [35]. После 36-недельного подготовительного периода 670 пациентов были рандомизированы либо в группу тирзепатида, либо в группу плацебо. На протяжении всего исследования больные получали консультации по модификации образа жизни, поощряющие здоровое, сбалансированное питание и физическую активность.

Во всех клинических исследованиях SURMOUNT применялись одинаковые схемы титрации дозы тирзепатида. Так, стартовая доза составляла 2,5 мг/нед, далее она постепенно увеличивалась на 2,5 мг каждые четыре недели до рекомендованной в протоколе дозы [32–35].

Эффективность в снижении веса

В исследовании SURMOUNT-1 через 72 недели среднее снижение веса составило 16% при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 21,4% при применении тирзепатида в дозе 10 мг и 22,5% при применении тирзепатида в дозе 15 мг [32]. На фоне применения плацебо масса тела снизилась на 2,4%. Через 72 недели в группе тирзепатида снизили вес на 5% и более 89–96% больных, в группе плацебо – 29%. Важно отметить, что терапия тирзепатидом в дозе 15 мг позволила 90% пациентов достичь снижения веса на 10% и более, 78% пациентов – на 15% и более, 63% пациентов – на 20% и более. При использовании плацебо таковых насчитывалось 13,5, 6,0 и 1,3% (p < 0,001 для всех сравнений). У пациентов с предиабетом, включенных в исследование SURMOUNT-1, также было продемонстрировано устойчивое снижение массы тела при применении тирзепатида в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг, составившее 15,4, 19,9 и 22,9% соответственно, по сравнению с получавшими плацебо, у которых вес снизился на 2,1% (p < 0,001 для всех сравнений) [30]. Более того, снижения веса на 10% и более в группе тирзепатида достигли 71–89% пациентов, в группе плацебо – 15%, снижения веса на 15% и более достигли 47–79 и 8% пациентов соответственно, снижения веса на 20% и более – 28–63 и 4% (p < 0,001 для всех сравнений) [32].

В исследовании SURMOUNT-1 у 160 лиц с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии оценивалось изменение состава тела через 72 недели лечения [32]. Терапия тирзепатидом привела к снижению как общей жировой массы тела (на 33,9 по сравнению с 8,2% в группе плацебо), так и общей мышечной массы (на 10,9 против 2,6% соответственно) (p < 0,001 для всех сравнений). Однако соотношение общей жировой массы и общей мышечной массы снизилось больше в группе тирзепатида



(с 0,93 до 0,70), чем в группе плацебо (с 0,95 до 0,88) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [32, 38]. В исследовании SURMOUNT-1 в группах тирзепатида также зарегистрировано клинически значимое уменьшение окружности талии – на 14,6–19,9 см. В группе плацебо оно составило 3,4 см ($p < 0,001$ для всех сравнений) [32].

В исследовании SURMOUNT-2 длительностью 72 недели, включавшем пациентов с избыточным весом/ожирением и СД 2 типа, вес в среднем уменьшился на 13,4% на фоне терапии тирзепатидом в дозе 10 мг, на 15,7% на фоне терапии тирзепатидом в дозе 15 мг, на 3,3% при приеме плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений). Важно отметить, что 81,6% пациентов, получавших тирзепатид в дозе 10 мг, и 86,4% пациентов, получавших тирзепатид в дозе 15 мг, достигли снижения веса на 5% и более, в то время как в группе плацебо таковых насчитывалось 30,6% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33]. Снижение веса на 10% и более отмечено у 63–70% пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с 8,7% пациентов, получавших плацебо. Уменьшение массы тела на 15% и более зарегистрировано у 41–52% пациентов в группе тирзепатида и 2,6% пациентов в группе плацебо. У 23–34% пациентов в группе тирзепатида и 1% пациентов в группе плацебо масса тела снизилась на 20% и более ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33].

В исследовании SURMOUNT-3 пациенты, потерявшие 5% массы тела и более в течение подготовительного периода с помощью интенсивной программы изменения образа жизни, были рандомизированы в группы тирзепатида в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг либо плацебо, применяемых в течение последующих 72 недель. Для рандомизированных участников исследования среднее снижение веса в течение 12-недельного подготовительного периода составило 6,9%. С начала подготовительного периода до окончания исследования (с 0-й до 84-й недели) масса тела в среднем уменьшилась на 26,6% при терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе и 3,8% при применении плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [34]. В общей сложности с момента рандомизации (с 12-й до 84-й недели) 94,4% пациентов в группе тирзепатида в максимально переносимой дозе достигли снижения веса на 5% и более по сравнению с 10,7% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, с момента рандомизации 88,0, 73,9 и 54,9% больных в группе тирзепатида в максимально переносимой дозе достигли снижения веса ≥ 10 , ≥ 15 и $\geq 20\%$ соответственно по сравнению с 4,8, 2,1 и 1,0% в группе плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [34].

В исследовании SURMOUNT-4 оценивалось влияние продолжения или прекращения терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе на поддержание веса после начального открытого 36-недельного подготовительного периода терапии тирзепатидом. С начала подготовительного периода до окончания исследования (с 0-й до 88-й недели) вес в среднем снизился на 26,0% при продолжении применения

тирзепатида в максимально переносимой дозе и на 9,5% при переводе на плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [35]. Среднее снижение веса с момента рандомизации (с 36-й до 88-й недели) составило 6,7% при продолжении терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе, в то время как прекращение его применения ассоциировалось с увеличением массы тела на 14,8% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [35].

Влияние на факторы риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточным весом/ожирением

Гликемия

В исследовании SURMOUNT-1 были включены 40,6% пациентов с предиабетом [32]. Через 72 недели у 95% лиц с предиабетом, получавших терапию тирзепатидом, зарегистрирована конверсия в состояние нормогликемии. Таковая отмечена у 62% в группе плацебо. Через 176 недель с момента включения в исследование у 13,3% пациентов с предиабетом и избыточным весом/ожирением в группе плацебо диагностирован СД 2 типа. Среди получавших тирзепатид в разных дозах было отмечено только 1,3% случаев развития данного заболевания. Таким образом, риск прогрессирования предиабета в СД 2 типа на фоне терапии тирзепатидом снизился на 93% [39]. Важно также отметить, что 91,5% получавших тирзепатид достигли нормогликемии по сравнению с 59% применявших плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [39].

В исследовании SURMOUNT-2 приняли участие лица с избыточным весом/ожирением и СД 2 типа, получавшие ПССП (за исключением арГПП-1, иДПП-4 и препаратов инсулина) [33]. В результате терапии тирзепатидом в дозе 10 мг или 15 мг уровень HbA1c снизился на 2,1–2,2% и 84–87% участников исследования достигли уровня HbA1c 6,5% и менее. В группе плацебо таковых было 16% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [33].

Влияние тирзепатида на гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа было изучено и в рамках программы клинических исследований SURPASS. Как было отмечено ранее, даже в минимальной терапевтической дозе (5 мг) тирзепатид продемонстрировал высокую эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими широко используемыми сахароснижающими препаратами. При этом его эффект превосходил эффект семаглутида в дозе 1 мг, инсулина деглудек и инсулина гларгин [22–26].

Артериальное давление, липидный профиль и десятилетний риск развития сердечно-сосудистых событий

В программе клинических исследований SURMOUNT отмечено снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Систолическое АД в группах тирзепатида в среднем снизилось на 5,9–10,5 мм рт. ст., в группах плацебо – на 0,9–2,4 мм рт. ст. Диастолическое АД в группах тирзепатида в среднем уменьшилось на 2,1–6,2 мм рт. ст., в группах плацебо – на 0,3–1,7 мм рт. ст. Аналогичная динамика наблюдалась при проведении суточного



мониторирования АД в подгруппе из 600 участников исследования SURMOUNT-1 ($p < 0,001$ для всех сравнений) [40].

На фоне терапии тирзепатидом в программе клинических исследований SURMOUNT отмечено улучшение липидного профиля, особенно уровня триглицеридов. Субанализ результатов исследования SURMOUNT-1 в отношении изменения десятилетнего риска развития АССЗ при применении тирзепатида по сравнению с применением плацебо у пациентов без АССЗ в анамнезе показал, что при включении в исследование медиана десятилетнего риска формирования АССЗ была низкой – 1,5–1,6% [41]. Относительное изменение риска от исходного уровня к 72-й неделе было больше для тирзепатида (-23,5– -16,4%), чем для плацебо (+12,7%).

Безопасность и переносимость терапии тирзепатидом у пациентов с избыточным весом/ожирением

В программе клинических исследований SURMOUNT, так же как в программе клинических исследований SURPASS, основными побочными эффектами терапии тирзепатидом были тошнота, диарея, рвота, запоры и боль в животе. Эти нежелательные явления, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 5–9% пациентов на терапии тирзепатидом и 3–7% получавших плацебо. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, зафиксированы у 4,0–10,5% в группах тирзепатида и 2,1–4,0% в группах плацебо [32–35].

В течение 72 недель частота случаев подтвержденного панкреатита в исследованиях SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 и SURMOUNT-3 в группах тирзепатида составила 0,21% (6/2806 участников), в группах плацебо – 0,24% (3/1250 участников). Однако в исследовании SURMOUNT-4 случаи развития панкреатита отсутствовали.

Тяжелая форма желчнокаменной болезни в программе клинических исследований SURMOUNT зарегистрирована у 0,7–1,7% пациентов в группах тирзепатида и 0–1% пациентов в группах плацебо.

Частота выявления злокачественных новообразований была сопоставима между группами тирзепатида и плацебо – 0,5–1,7 и 1–2% соответственно. При этом не было случаев развития медуллярного рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы [32–35].

Оценка безопасности и эффективности при лечении специфических осложнений ожирения

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. Оно развивается практически у 75% пациентов с ожирением. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени существенно увеличивает риск фиброза печени и смерти, а также ассоциируется с повышенным риском формирования АССЗ. В исследовании SURPASS-3 сравнивали влияние терапии тирзепатидом и инсулином деглудек

на снижение содержания жира в печени у пациентов с СД 2 типа и МАЖБП [42]. Так, через 52 недели терапии тирзепатидом привела к снижению содержания жира в печени на 30–47% по сравнению с исходным уровнем, в то время как терапия инсулином деглудек – на 11% ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В исследовании SYNERGY-NASH фазы II оценивались безопасность и эффективность тирзепатида у 190 пациентов, 58% из которых страдали СД 2 типа. У этих пациентов были диагностированы метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) и фиброз печени, подтвержденные биопсией [43]. Лечение тирзепатидом в течение 52 недель было более эффективным, чем применение плацебо, в снижении активности МАСГ без ухудшения фиброза по результатам гистологии печени (44–62% в группе тирзепатида против 10% в группе плацебо) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [43]. Улучшение фиброза на одну стадию и более без ухудшения течения МАСГ наблюдалось у 51–55% пациентов в группе тирзепатида по сравнению с 30% пациентов в группе плацебо [43]. Снижение массы тела после 52 недель применения тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг в исследовании SYNERGY-NASH составило 10,7–15,6% по сравнению с 0,8% при применении плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений) [43].

Синдром обструктивного апноэ сна

Ожирение является основным фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). У 60–70% страдающих СОАС имеют место избыточный вес/ожирение. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) отражает количество случаев остановки дыхания (апноэ) или поверхностного дыхания (гипопноэ) в течение часа. Как следствие, он является критерием как тяжести СОАС, так и эффективности лечения. СОАС средней и тяжелой степени (ИАГ > 15 событий/ч) связан с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, АССЗ, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и СД 2 типа [44]. СИПАП-терапия считается золотым стандартом лечения умеренного и тяжелого СОАС, однако приверженность ему часто бывает низкой. Оптимальное лечение СОАС и связанных с ним заболеваний помимо СИПАП-терапии включает снижение веса при ожирении/избыточном весе, которое способно уменьшить тяжесть СОАС, улучшить показатели насыщения крови кислородом и качество жизни [45–47].

Синдром обструктивного апноэ сна также считается независимым фактором риска раннего развития саркопении и саркопенического ожирения, при этом потеря мышечной массы может усугубить СОАС [48]. В исследованиях SURMOUNT-OSA фазы III сравнивалось влияние максимально переносимой дозы тирзепатида (10 мг или 15 мг) и плацебо на параметры СОАС у пациентов с ожирением (без СД 2 типа) и умеренным или тяжелым СОАС. Так, в исследовании SURMOUNT-OSA-1 пациенты не получали СИПАП-терапию, в исследовании SURMOUNT-OSA-2 – находились на СИПАП-терапии [49]. После 52 недель



терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе 10 мг или 15 мг среднее снижение веса в этих двух исследованиях составило 18–20%. В исследовании SURMOUNT-OSA-1 на фоне терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе ИАГ в среднем снизился на 27,4 события/ч (исходно – 51,5 события/ч), при применении плацебо – на 4,8 события/ч ($p < 0,001$ для всех сравнений). В исследовании SURMOUNT-OSA-2 через 52 недели терапии тирзепатидом в максимально переносимой дозе ИАГ в среднем уменьшился на 30,4 события/ч, терапии плацебо – на 6 событий/ч (исходно – 51,5 события/ч) ($p < 0,001$) [50]. Терапия тирзепатидом привела не только к снижению ИАГ на 50,7–58,7%, но и к улучшению показателей сна по результатам опроса пациентов ($p < 0,001$ для всех сравнений) [50].

Показания и противопоказания к применению, режим дозирования

Рекомендованная стартовая доза препарата и у пациентов с СД 2 типа, и у пациентов с ожирением составляет 2,5 мг/нед в течение четырех недель, с последующей титрацией до 5 мг/нед. В дальнейшем титрация по 2,5 мг проводится не менее чем через четыре недели от предыдущей титрации до достижения максимальной дозы 15 мг/нед с учетом переносимости терапии [31].

Тирзепатид противопоказан лицам с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа, при любой известной гиперчувствительности к препарату, беременности и лактации, а также при диабетическом кетоацидозе. Препарат не требует коррекции дозы при почечной недостаточности, однако опыт его применения при данном состоянии в настоящее время ограничен. Замедление опорожнения желудка следует учитывать при планировании эндоскопических исследований, а также при планируемых оперативных вмешательствах. О приеме препарата необходимо информировать анестезиолога для оценки риска аспирации. У женщин фертильного возраста необходимо учитывать увеличение вероятности наступления беременности как в результате снижения веса, так и в результате возможного замедления всасывания оральных контрацептивов [31].

Российские препараты тирзепатида

С учетом высоких темпов роста распространенности СД 2 типа и ожирения в Российской Федерации крайне важное значение приобретают создание и внедрение в клиническую практику инновационных препаратов отечественного производства. В течение длительного времени российские фармацевтические компании успешно занимаются разработкой лекарственных средств, являющихся аналогами зарубежных препаратов, в том числе биологических молекул, таких как двойной аргИП/ГПП-1 тирзепатид. В 2026 г. в клиническую

практику был введен еще один препарат тирзепатида российского производства – Тирзеро® Слим (ООО «ПСК Фарма»). Сравнение физико-химических и биологических свойств препарата Тирзеро® Слим и оригинального препарата Мунджаро («Эли Лилли», США) во всех производимых дозах (2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг) подтвердило их аналогичность по всем исследуемым параметрам [51].

«ПСК Фарма» (в составе группы компаний «Рус Биофарм») – интегрированная российская биофармацевтическая компания, осуществляющая полный цикл производства лекарственных средств, включая синтез субстанций, для терапии социально значимых заболеваний в особой экономической зоне «Дубна». В рамках содействия реализации государственной стратегии импортозамещения и обеспечения лекарственного суверенитета страны «ПСК Фарма» разрабатывает и производит оригинальные лекарственные средства и сложные, впервые воспроизведенные отечественные препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Качество продукции «ПСК Фарма» – это не просто соответствие стандартам, а фундаментальный принцип, заложенный в основу каждого этапа создания лекарственных средств.

«ПСК Фарма» обладает многолетней экспертизой в разработке лекарств для терапии СД 2 типа и контроля веса. Она выпускает отечественные препараты на основе лираглутида (Весфол) и семаглутида (Инсудайв и Инсудайв Слим). Препарат Инсудайв вошел в топ-3 по объему бюджетного рынка в 2024–2025 гг.

Заключение

Эффективность и безопасность еженедельного подкожного введения двойного аргИП/ГПП-1 тирзепатида у пациентов с СД 2 типа и ожирением подтверждены в рамках программ клинических исследований SURPASS и SURMOUNT.

Тирзепатид открывает новую эру в фармакотерапии СД 2 типа и ожирения, поскольку снижение веса сопоставимо с результатами бариатрических операций, а улучшение гликемического контроля превосходит результаты применения других классов сахароснижающих препаратов. Кроме этого, тирзепатид воздействует на множество кардио-метаболических факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, СОАС, МАЖБП, и улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. В ближайшие годы ожидаются результаты исследований безопасности и эффективности тирзепатида у подростков с ожирением, у пациентов с хронической болезнью почек, у пациентов с ожирением и высоким риском развития АССЗ, у пациентов с ожирением и остеоартритом, что, вероятно, позволит расширить возможности применения тирзепатида в лечении пациентов с ожирением и СД 2 типа. 🌐



Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th ed. URL: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf (дата обращения: 02.02.2026).
2. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. URL: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> (дата обращения: 02.02.2026).
3. Klein S., Gastaldelli A., Yki-Järvinen H., Scherer P.E. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022; 34 (1): 11–20.
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (5): 288–298.
5. Jin X., Qiu T., Li L., et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm. Sin.* 2023; 13 (6): 2403–2424.
6. Nauck M.A., Vardarli I., Deacon C.F., et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011; 54 (1): 10–18.
7. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007; 132 (6): 2131–2157.
8. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида. *FOCUS Эндокринология.* 2025; 6 (3): 12–23.
9. Christensen M.B., Gasbjerg L.S., Heimbürger S.M., et al. GIP's involvement in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Peptides.* 2020; 125: 170178.
10. Samms R.J., Coghlan M.P., Sloop K.W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol. Metab.* 2020; 31 (6): 410–421.
11. Hayes M.R., Borner T., De Jonghe B.C. The role of GIP in the regulation of GLP-1 satiety and nausea. *Diabetes.* 2021; 70 (9): 1956–1961.
12. Toft-Nielsen M.B., Madsbad S., Holst J.J. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (8): 3853–3860.
13. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29 (1): 46–52.
14. Kjemis L.L., Holst J.J., Volund A., Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes.* 2003; 52 (2): 380–386.
15. Sinha R., Papamargaritis D., Sargeant J.A., Davies M.J. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2023; 32 (1): 25–45.
16. Finan B., Ma T., Ottaway N., et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (209): 209ra151.
17. Nørregaard P.K., Deryabina M.A., Tofteng Shelton P., et al. A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (1): 60–68.
18. Gault V.A., Kerr B.D., Harriott P., Flatt P.R. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with type 2 diabetes and obesity. *Clin. Sci. (Lond).* 2011; 121 (3): 107–117.
19. Killion E.A., Wang J., Yie J., et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10 (472): eaat3392.
20. Anderson S.L., Marrs J.C. Tirzepatide for type 2 diabetes. *Drugs Context.* 2023; 12: 2023-6-1.
21. Zhao F., Zhou Q., Cong Z., et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 1057.
22. Rosenstock J., Wysham C., Fraix J.P., et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10295): 143–155.
23. Frias J.P., Davies M.J., Rosenstock J., et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (6): 503–515.
24. Ludvik B., Giorgino F., Jodar E., et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10300): 583–598.
25. Del Prato S., Kahn S.E., Pavo I., et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10313): 1811–1824.
26. Dahl D., Onishi Y., Norwood P., et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327 (6): 534–545.
27. Nicholls S.J., Pavo I., Bhatt D.L., et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (24): 2409–2420.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care.* 2026; 49 (Suppl. 1): S183–S215.
29. Samson S.L., Vellanki P., Blonde L., et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr. Pract.* 2023; 29 (5): 305–340.
30. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022; 65 (12): 1925–1966.
31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М., 2025.
32. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (3): 205–216.
33. Garvey W.T., Frias J.P., Jastreboff A.M., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402 (10402): 613–626.



34. 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.
35. Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024; 331 (1):38–48.
36. Hamza M., Papamargaritis D., Davies M.J., et al. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2025; 26 (1): 31–49.
37. Le Roux C.W., Zhang S., Aronne L.J., et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring).* 2023; 31 (1): 96–110.
38. Conte C., Hall K.D., Klein S. Is weight loss-induced muscle mass loss clinically relevant? *JAMA.* 2024; 332 (1): 9–10.
39. Jastreboff A.M., le Roux C.W., Stefanski A., et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N. Engl. J. Med.* 2025; 392 (10): 958–971.
40. De Lemos J.A., Linetzky B., le Roux C.W., et al. Tirzepatide reduces 24-hour ambulatory blood pressure in adults with body mass index ≥ 27 kg/m²: SURMOUNT-1 ambulatory blood pressure monitoring substudy. *Hypertension.* 2024; 81 (4): e41–e43.
41. Hankosky E.R., Wang H., Neff L.M., et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2024; 26 (1): 319–328.
42. Gastaldelli A., Cusi K., Fernández Landó L., et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (6): 393–406.
43. Loomba R., Hartman M.L., Lawitz E.J., et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391 (4): 299–310.
44. Platon A.L., Stelea C.G., Boișteanu O., et al. An update on obstructive sleep apnea syndrome – a literature review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59 (8): 1459.
45. Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T., et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2009; 339: b4609.
46. Foster G.D., Borradaile K.E., Sanders M.H., et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (17): 1619–1626.
47. Malhotra A., Heilmann C.R., Banerjee K.K., et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Med.* 2024; 121: 26–31.
48. Tao X., Niu R., Lu W., et al. Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with increased risk of early-onset sarcopenia and sarcopenic obesity: results from NHANES 2015–2018. *Int. J. Obes. (Lond).* 2024; 48 (6): 891–899.
49. Malhotra A., Bednarik J., Chakladar S., et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT-OSA phase 3 trial. *Contemp. Clin. Trials.* 2024; 141: 107516.
50. Malhotra A., Grunstein R.R., Fietze I., et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391 (13): 1193–1205.
51. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6863bc0630dcf8016b7cb9c3> (дата обращения: 02.02.2026).

Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide – a New Peak of Incretin-Based Therapy

I.V. Glinkina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina V. Glinkina, irina_glinkina@rambler.ru

Type 2 diabetes (T2D) and obesity are two chronic diseases which are recognized as non-communicable pandemics of our century. The main causes of high prevalence of obesity and T2D are decreased physical activity, western lifestyle, and an aging population. Obesity and T2D remain the leading causes of severe comorbidities – atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney disease, and chronic heart failure – which are the leading causes of death worldwide. Therefore, the search for effective therapeutic strategies for managing these conditions remains very actual. This article focuses on tirzepatide, the first dual agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptors. This article describes the physiological role of incretins – GLP-1 and GIP – with pancreatic and extrapancreatic effects, their impact on carbohydrate metabolism, and their nonglycemic effects. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tirzepatide are discussed. The results of clinical trials evaluating the efficacy, safety, and tolerability of tirzepatide in patients with T2D and overweight/obesity are presented, as well as its role in improving the prognosis in patients with T2D, ASCVD, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obstructive sleep apnoea syndrome. In addition to its primary action aimed at improving glycemic control and weight loss, its effects include lowering blood pressure and improving lipid profile. Furthermore, the potential for tirzepatide use, which currently is being evaluated in clinical trials, is presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, glycemic control, weight loss, dual agonist of GIP/GLP-1 receptors, tirzepatide

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ!

**Тирзэро Слим (тирзепатид) –
двойной агонист рецепторов
ГИП и ГПП-1:**

Синергизм этих путей
может обеспечивать
более выраженное влияние
на массу тела и метаболические
показатели по сравнению
с моноагонистами
ГПП-1^{1,2}

Клинически доказанное
снижение веса
у пациентов с ожирением
до **20–25%**^{3,4}

Удобная шприц-ручка:
улучшенная конструкция
делает применение
более комфортным⁵



1. Gallwitz B (2022) Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Front. Endocrinol.* 13:1004044. doi: 10.3389/fendo.2022.1004044 URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1004044/full>. 2. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Sep 1;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7. PMID: 36050763; PMCID: PMC9438179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36050763/>. 3. Kumbhani D.J., Keshvani N. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity – SURMOUNT-1 // *American College of Cardiology.* 2022. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/04/15/32/surmout-1> (дата обращения: 25.03.2026). 4. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10714284/>. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Тирзэро Слим, раствор для подкожного введения, РУ N°(013793)-(P-RRU).

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста. На правах рекламы.
141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1-6, тел.: +7 (499) 400 1699.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ





Функциональная гетерогенность липопротеинов высокой плотности: от структурного анализа к клинической оценке воспалительного ремоделирования

М.И. Трифонов, С.А. Дербенева, д.м.н.

Адрес для переписки: Михаил Игоревич Трифонов, trifonov_m@outlook.com

Для цитирования: Трифонов М.И., Дербенева С.А. Функциональная гетерогенность липопротеинов высокой плотности: от структурного анализа к клинической оценке воспалительного ремоделирования. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 38–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-38-45

Кризис парадигмы холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) как хорошего холестерина привел к смещению фокуса с количественной оценки его уровня на анализ функциональной состоятельности частиц. Известно, что ЛПВП представляют собой гетерогенную популяцию липопротеинов, различающихся по структуре, белковому составу и биологическим свойствам. В условиях системного воспаления и метаболических нарушений возможно формирование дисфункциональных ЛПВП, характеризующихся снижением антиатерогенных свойств. Современные лабораторные подходы, включая функциональные тесты и омиксные технологии, помогают более точно оценивать биологическую активность ЛПВП.

Интеграция функциональных тестов и омиксных технологий позволяет преодолеть ограничения традиционной липидограммы и открывает перспективы для персонализированной стратификации сердечно-сосудистого риска.

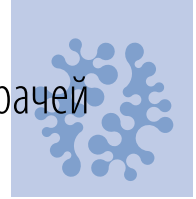
Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, дисфункциональные липопротеины высокой плотности, атеросклероз, воспаление, обратный транспорт холестерина, сердечно-сосудистый риск

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), патогенетической основой которых является атеросклероз, остаются ведущей причиной смертности в мире [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, считают гиперхолестеринемия, развивающуюся на фоне повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [2]. Неслучайно современные методы стратификации сердечно-сосудистого риска, такие как SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) [3], ориентированы на ХС-ЛПНП и основные препараты для лечения атеросклероза направлены преимущественно на коррекцию его содержания в плазме крови. Несмотря на успехи в контроле ХС-ЛПНП [4], значительный остаточный сердечно-сосудистый риск сохраняется даже при его экстремально низких значениях [5–7]. Этот феномен указывает на важность и таких патофизиологических

механизмов, как системное воспаление и дисфункция защитных систем, в частности системы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8].

Обратная корреляция между уровнем ХС-ЛПВП и риском развития ССЗ, выявленная в эпидемиологических исследованиях, стала основой концепции о ХС-ЛПВП как хорошем холестерине [9, 10]. Однако она была подвергнута сомнению, когда было установлено, что фармакологические вмешательства, радикально повышающие ХС-ЛПВП, в частности ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein, CETP), не приводили к ожидаемому снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Исследования нового препарата из группы CETP пока находятся на завершающей, третьей фазе клинических испытаний [11]. Выявленный парадокс продемонстрировал, что количество ЛПВП не эквивалентно их качеству и функциональной активности.



Согласно современным данным, ЛПВП – гетерогенная популяция сложных надмолекулярных комплексов, выполняющих широкий спектр биологических функций – от ключевой роли в обратном транспорте холестерина (ОТХ) до участия в противовоспалительной [12], антиоксидантной [12] и цитопротективной [13] защите. В условиях хронического воспаления ЛПВП подвергаются структурным модификациям, превращаясь из антиатерогенных в проатерогенные (дисфункциональные) частицы [14].

В фокусе современных исследований – разработка методов, оценивающих именно функциональный статус и воспалительное ремоделирование ЛПВП. Настоящий обзор систематизирует данные о таких подходах, чтобы сформировать представление о функциональной оценке ЛПВП для персонализации профилактики ССЗ.

Гетерогенность и воспалительная дисфункция ЛПВП: от структуры к функции

Липопротеины высокой плотности – спектр частиц, различающихся по размеру, плотности, заряду, липидному и белковому составу [15]. Основной функцией ЛПВП считается обратный транспорт холестерина из периферических тканей и стенок сосудов в печень с целью выведения его из организма [16].

Обратный транспорт холестерина – многоступенчатый процесс, обеспечивающий мобилизацию избытка холестерина из периферических тканей, в первую очередь из макрофагов сосудистой стенки, и его последующее выведение с желчью через печень [17]. Инициация ОТХ происходит при взаимодействии бедного липидами аполипопротеина А1 (apoA1) с аденозинтрифосфат-связывающим кассетным транспортером А1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1), экспрессированным на поверхности макрофагов. ABCA1, функционируя как насос, перемещает фосфолипиды и холестерин из внутреннего слоя плазматической мембраны на наружный, после чего эти липиды передаются apoA1. Этот процесс, требующий гидролиза аденозинтрифосфата, завершается образованием дискоидальных наночастиц – насцентных ЛПВП, состоящих из двух молекул apoA1, фосфолипидного бислоя и небольшого количества свободного холестерина [18, 19]. Именно ABCA1-зависимый отток является первым и лимитирующим этапом всего ОТХ, что делает его перспективной терапевтической мишенью.

На втором этапе лецитин-холестерин-ацилтрансфераза активируется apoA1 на поверхности насцентных частиц [20] и катализирует перенос жирных кислот от фосфатидилхолина к свободному холестерину с образованием эфиров холестерина, которые перемещаются во внутреннее ядро липопротеиновой частицы. В результате этерификации дискоидальные насцентные ЛПВП трансформируются в сферические зрелые частицы, способные аккумулировать дополнительные порции холестерина с поверхности клеток через транспортеры ABCG1 (ATP-binding cassette transporter G1) и SR-BI (scavenger receptor BI).

Под действием СЕТР эфиры холестерина из ЛПВП обмениваются на триглицериды из атерогенных липопротеинов (липопротеины низкой и очень низкой плотности), что обеспечивает непрямой вклад ЛПВП в клиренс холестерина через рецепторы ЛПНП в печени [21].

Финальный этап ОТХ заключается в селективном захвате эфиров холестерина из зрелых частиц ЛПВП рецептором SR-BI на поверхности гепатоцитов, после чего холестерин выводится из организма либо в составе желчных кислот, либо непосредственно в виде свободного холестерина [22].

В условиях хронического воспаления происходит ремоделирование ЛПВП, что ведет к появлению дисфункциональных частиц, неспособных эффективно осуществлять ОТХ и теряющих защитные антиатерогенные свойства [23], в связи с чем простой подсчет уровня ХС-ЛПВП не является эффективным инструментом оценки их функционала.

Липопротеины высокой плотности помимо ОТХ выполняют ряд других функций, препятствуя окислению [24], апоптозу [25], воспалению [26], контролируя коагуляцию и продукцию оксида азота [27], регулируя метаболизм глюкозы [28], участвуя в транспорте эссенциальных жирных кислот и витаминов, оказывая протеолитическое [29] и антибактериальное воздействие [30, 31].

При воспалении происходят белковые, липидные модификации ЛПВП, что приводит к их дисфункции. Происходит замена белка apoA1 белками острой фазы, такими как сывороточный амилоид А, церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген [32], повышение содержания apoC3, снижение уровня параоксоназы 1 (PON1) и других защитных компонентов [33], окисление фосфолипидов, истощение сфингозин-1-фосфата, изменение соотношения сфингомиелинов и фосфатидилхолинов [21].

В результате описанных выше процессов в организме накапливаются заряженно-модифицированные электроотрицательные частицы, которые демонстрируют провоспалительные свойства и ассоциированы с клиническими сердечно-сосудистыми событиями [32, 34].

Дисфункциональные ЛПВП усиливают адгезию моноцитов к эндотелию, активируют NF-κB-сигнальный путь в макрофагах и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [33].

Таким образом, одна и та же концентрация ХС-ЛПВП у пациента со стабильным течением ишемической болезни сердца без нарушений иммунного ответа и пациента с активным аутоиммунным заболеванием может отражать принципиально разные по функциональному статусу частицы.

Методы выделения и фракционирования

Лабораторная оценка свойств ЛПВП начинается с их выделения из плазмы. Выбор метода критически влияет на состав и, следовательно, интерпретацию последующих функциональных тестов. Чаще всего используют следующие методы.



1. Изоплотностное ультрацентрифугирование – золотой стандарт для разделения и анализа биологических макромолекул, в том числе липопротеинов. Он позволяет выделять ЛПВП и их подфракции (ЛПВП2, ЛПВП3) в больших количествах. Однако длительная экспозиция в солевых градиентах (бромиды натрия и калия) может вызывать артефактные диссоциации аполипопротеинов, окислительные повреждения и обмен липидами между собой, что ставит под сомнение чистоту частиц [35].

2. Градиентный гель-электрофорез и капиллярный электрофорез – высокоэффективные методы, разделяющие макромолекулы по размеру и заряду. Они позволяют качественно и полуколичественно оценивать подфракции ЛПВП (например, ЛПВП2b, ЛПВП3a, ЛПВП3b и ЛПВП3c) без использования солей [36]. Недостаток – сложность физического выделения фракций для дальнейшего анализа. К подтипам электрофореза относятся липопринт-система и двумерный электрофорез с иммуноблоттингом:

✓ липопринт-система объединяет разделение липопротеинов плазмы крови методом гель-электрофореза высокого разрешения (в готовых коммерческих трубочках с 3%-ным полиакриламидным гелем), сканирование полученных электрограмм и компьютерную обработку данных, сокращающую время анализа подфракций ЛПВП до трех часов [37];

✓ двумерный электрофорез с иммуноблоттингом позволяет разделить ЛПВП на пять основных субфракций: преβ-1 (мелкие дискоидальные частицы, инициирующие отток холестерина через ABCA1), α-4, α-3, α-2 и α-1 (крупные сферические зрелые частицы) [38]. В исследовании «случай – контроль» (n = 753) была показана клиническая значимость субфракционного анализа ЛПВП. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с контролем выявлено снижение содержания apoA1 в крупных α-1 ЛПВП и повышение содержания apoA1 в мелких преβ-1 ЛПВП [38].

3. ЯМР-спектроскопия (ядерный магнитный резонанс) – высокопроизводительный метод, оценивающий концентрацию частиц ЛПВП разных размерных классов (крупные, средние, мелкие) на основе их спектральных характеристик [39]. Метод полностью автоматизирован и не разрушает образец, что идеально для клинических когорт, но не дает информации о биохимическом составе и не позволяет выделить сами частицы. В исследовании JUPITER было показано, что общее количество частиц ЛПВП является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем уровень ХС-ЛПВП [40].

Для задач, требующих получения нативного материала для функционального тестирования, оптимальным будет быстрое ультрацентрифугирование с минимальным временем экспозиции в сочетании с контролем чистоты (например, электрофорезом). Для крупных скрининговых исследований предпочтительны неразрушающие методы, такие как ЯМР или капиллярный электрофорез.

Оценка функциональной активности: от клеточных методик к клиническим биомаркерам Клеточные тесты способности к обратному транспорту холестерина

Способность ЛПВП к оттоку холестерина (cholesterol efflux capacity, CEC) из макрофагов считается интегральным показателем эффективности ОТХ и долгое время оставалась золотым стандартом функциональной оценки ЛПВП. В исследовании A.V. Khera и соавт. впервые было продемонстрировано, что ОТХ является сильным независимым предиктором атеросклероза, причем этот показатель превосходит по прогностической мощности уровень ХС-ЛПВП [41]. В последующем крупном проспективном исследовании Dallas Heart Study способность к оттоку холестерина обратно коррелировала с частотой сердечно-сосудистых событий, даже после поправки на традиционные факторы риска и уровень ХС-ЛПВП [42].

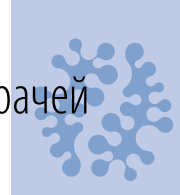
Несмотря на высокую значимость, клеточные методы оценки ОТХ малоприменимы для рутинной клинической практики вследствие трудоемкости, отсутствия стандартизации, необходимости точной культивации и использования радиоактивных меток [43].

Бесклеточные тесты

Для преодоления ограничений клеточных методик в последние годы разработаны бесклеточные тесты, позволяющие оценивать функциональную активность ЛПВП с высокой воспроизводимостью и пропускной способностью.

Способность к поглощению холестерина (cholesterol uptake capacity, CUC). Японские исследователи разработали полностью автоматизированный иммуноанализ CUC. Метод основан на оценке способности ЛПВП захватывать холестерин из искусственных наночастиц-доноров. Ключевые преимущества метода заключаются в полной автоматизации, быстром (в течение нескольких часов) получении результата и отсутствии необходимости в культивировании клеточных культур. В клиническом исследовании с участием пациентов после чрескожного коронарного вмешательства было показано, что снижение CUC связано с повышенным риском реваскуляризации, а абсолютное изменение CUC в динамике – с риском повторных вмешательств. В настоящее время метод проходит клиническую валидацию для широкого применения [44].

Оценка фосфолипидного оттока (high-density lipoprotein-specific phospholipid efflux, HDL-SPE). Альтернативным является флуоресцентный тест, оценивающий способность ЛПВП вытягивать фосфолипиды из искусственных мембран. В исследовании M. Sato и соавт. установлена высокая прогностическая ценность данного метода в отношении наступления сердечно-сосудистых событий [45]. При этом по прогностической ценности он значительно превосходит традиционную оценку уровня ХС-ЛПВП и даже классические тесты ОТХ.



Маркеры воспалительной дисфункции ЛПВП

В условиях системного воспаления ЛПВП подвергаются структурно-функциональной перестройке, что приводит к утрате ими антиатерогенных свойств и приобретению провоспалительных [18, 32]. Оценка ключевых воспалительных маркеров косвенно позволяет судить о функциональном статусе ЛПВП и стратифицировать пациентов по риску развития дисфункционального фенотипа.

На основании анализа современных данных, включая результаты крупного исследования E.O. Stock и соавт. (2025 г.) с применением машинного обучения [38], для оценки воспалительного компонента дисфункции ЛПВП оптимальным является следующий набор биомаркеров.

Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ). Это наиболее изученный маркер системного воспаления. Он рекомендован экспертами Американской коллегии кардиологии и Американской ассоциации сердца в качестве усилителя риска при уровне > 2,0 мг/л. В группе ИБС по сравнению с контрольной группой уровень высокочувствительного СРБ был повышен на 78% у мужчин и на 200% у женщин ($p < 0,001$). Несмотря на то что высокочувствительный СРБ не является прямым компонентом ЛПВП, он отражает интенсивность системного воспалительного фона, в условиях которого происходит ремоделирование ЛПВП.

Сывороточный амилоид А (SAA). Это белок острой фазы, синтезируемый в печени в ответ на провоспалительные стимулы (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α)). В условиях воспаления SAA замещает апоА1 в составе ЛПВП, что приводит к трансформации функциональных свойств частиц. SAA-обогащенные ЛПВП теряют способность к оттоку холестерина и приобретают провоспалительные свойства, усиливая адгезию моноцитов к эндотелию [21].

В исследовании E.O. Stock и соавт. было показано, что у пациентов с ИБС в отличие от контроля уровень SAA был повышен, при этом у мужчин – на 84%, у женщин – на 33% ($p < 0,001$) [38]. Важно отметить, что повышение содержания SAA наблюдалось даже в отсутствие значимого повышения содержания высокочувствительного СРБ, что указывает на дополнительную прогностическую ценность этого маркера.

Миелопероксидаза (МРО). Это гемсодержащий фермент, секретируемый активированными нейтрофилами и макрофагами. Он играет ключевую роль в окислительной модификации ЛПВП. Миелопероксидаза катализирует образование реактивных форм кислорода, которые окисляют апоА1 и фосфолипиды ЛПВП, приводя к формированию дисфункциональных электроотрицательных частиц [46].

Уровень МРО значительно различается у пациентов с и без ИБС. Так, он оказался на 109% выше у мужчин с ИБС и на 106% – у женщин с ИБС по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Более того, в анализе с использованием метода машинного обучения МРО оказалась в числе предикторов ИБС наряду

с субфракционным составом ЛПВП и ЛПНП малой плотности [38].

Влияние липидснижающей терапии на функциональную активность ЛПВП

Статины и эзетимиб

Несмотря на неоспоримую эффективность статинов и эзетимиба в снижении уровня ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистого риска, проблема остаточного риска сохраняется, что указывает на существование патофизиологических механизмов, не зависящих от уровня ЛПНП. Таковыми являются системное воспаление и дисфункция защитных систем, в частности ЛПВП [47].

Наряду с уменьшением биосинтеза холестерина за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы статины блокируют образование изопреноидов – ключевых интермедиатов для посттрансляционной модификации малых гуанозинтрифосфатгидролаз семейства Rho, Ras и Rac. В частности, ингибирование Rho-ассоциированной протеинкиназы лежит в основе эффектов статинов, которые реализуются независимо от их липидснижающего действия [48, 49].

Эзетимиб – селективный ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – не обладает прямыми плейотропными эффектами, сопоставимыми с эффектами статинов. Его вклад в снижение сердечно-сосудистого риска, подтвержденный в исследовании IMPROVE-IT [50], преимущественно опосредован дополнительным снижением уровня атерогенных липопротеинов, а также системного воспаления, что отражается в супрессии уровня СРБ [51].

На функциональную активность ЛПВП традиционная липидснижающая терапия оказывает преимущественно опосредованное влияние. Установлено, что снижение уровня воспалительного сигнала (уровня СРБ, ИЛ-6, улучшение эндотелиальной функции) создает фон, препятствующий провоспалительному ремоделированию частиц ЛПВП [40].

Прямые эффекты статинов на функцию ЛПВП остаются предметом активного изучения. Так, в проспективном рандомизированном исследовании с участием 21 пациента восьминедельная терапия как аторвастатином в дозе 20 мг, так и комбинацией аторвастатина в дозе 5 мг с эзетимибом в дозе 10 мг приводила к сопоставимому и значимому увеличению способности ЛПВП к оттоку холестерина – на 35,6 и 34,6% соответственно ($p = 0,60$) [52]. Динамика других функциональных параметров ЛПВП, включая стимуляцию продукции оксида азота в эндотелиальных клетках, подавление экспрессии молекул адгезии (васкулярной молекулы клеточной адгезии 1) и снижение продукции активных форм кислорода в макрофагах, между группами также не различалась.

Один из важных результатов исследования – выявление корреляции между изменениями функциональной активности ЛПВП и их протеомным составом. Так, увеличение способности



к оттоку холестерина положительно коррелировало с изменением содержания нескольких апо-липопротеинов, в особенности apoA2, что свидетельствует о положительном вкладе традиционной липидоснижающей терапии в качественный состав ЛПВП. Однако стоит заметить, что чаще коррекция дисфункции ЛПВП реализуется через подавление системного воспаления и, как следствие, предотвращение провоспалительного ремоделирования частиц [21].

Ингибиторы PCSK9

Моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб) продемонстрировали беспрецедентное снижение уровня ХС-ЛПНП (на 50–60%) и значимое уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий [3]. Однако их применение в реальной клинической практике остается ограниченным из-за необходимости парентерального введения и высокой стоимости.

Важным достижением последних лет стала разработка первого перорального ингибитора PCSK9 энлицитида, представляющего собой макроциклический пептид, блокирующий взаимодействие PCSK9 с рецептором ЛПНП. В рамках исследования CORALgeef 24-недельная терапия энлицитидом у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития приводила к снижению уровня ХС-ЛПНП на 59,6% по сравнению с плацебо, а также сопровождалась снижением уровня аполипопротеина В на 49,6% и липопротеина (а) на 29% [53]. Частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группе плацебо, а высокая приверженность пациентов (85% продолжили участие в открытой фазе исследования) свидетельствовала о хорошей переносимости пероральной формы.

Ингибиторы PCSK9 опосредованно влияют на функцию ЛПВП, в основном за счет повышения экспрессии рецепторов ЛПНП и усиления клиренса атерогенных липопротеинов. Прямое воздействие на функциональные свойства ЛПВП остается минимальным и реализуется преимущественно через снижение системного воспаления [54].

Терапевтические стратегии, нацеленные на функцию ЛПВП

Помимо липидоснижающей терапии все больше внимания уделяется подходам, направленным на восстановление защитных свойств ЛПВП.

Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

Ингибиторы CETP дебютировали не слишком удачно. Так, в исследовании ILLUMINATE первый препарат из группы ингибиторов CETP торцетрапид ассоциировался с повышением смертности больных [55]. В настоящее время проводится исследование обидетрапиба, который демонстрирует не только безопасность, но и клинически значимую эффективность [11]. Ключевое отличие

обидетрапиба от предшественников заключается в высокой селективности и способности не только повышать уровень ХС-ЛПВП (на 30–40%), но и значительно снижать уровень ХС-ЛПНП (на 29,9–31,9%) и липопротеина (а) (на 33,5%). В исследовании BROADWAY терапия обидетрапибом у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или подтвержденным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием ассоциировалась с устойчивым снижением уровня ХС-ЛПНП на протяжении 52 недель, при этом без увеличения частоты развития серьезных нежелательных реакций [56].

Реконструированные ЛПВП

Принципиально иным подходом является прямое введение экзогенных ЛПВП. Препарат CSL112 представляет собой реконструированные дискоидальные частицы, состоящие из человеческого аполипопротеина А1 и фосфатидилхолина. Механизм действия CSL112 направлен на быструю активацию ОТХ и стабилизацию атеросклеротической бляшки, что особенно актуально в ранние сроки после острого инфаркта миокарда [57, 58].

В исследовании AEGIS-II у лиц с исходным уровнем ХС-ЛПНП ≥ 100 мг/дл наблюдалось значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, а также уменьшение риска повторного инфаркта [59].

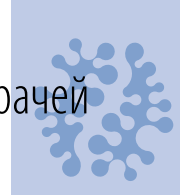
Агонисты рецепторов, влияющие на ABCA1

Транспортер ABCA1 играет ключевую роль в инициации обратного транспорта холестерина, опосредуя отток холестерина из макрофагов на аполипопротеин А1 [19]. Стратегии фармакологической активации ABCA1 долгое время рассматривались как перспективный подход к повышению функциональной активности ЛПВП. Однако, несмотря на разработку многочисленных агентов, способных увеличивать экспрессию ABCA1 в доклинических исследованиях, ни один из них пока не достиг успеха в клинических испытаниях [60]. В настоящее время ведется поиск более специфических подходов, включая модуляцию посттрансляционных модификаций ABCA1 и разработку малых молекул, стабилизирующих взаимодействие транспортера с apoA1.

Противовоспалительные препараты

С учетом центральной роли воспаления в формировании дисфункциональных ЛПВП логичным представляется применение противовоспалительных препаратов.

В настоящее время активно изучается влияние на атерогенез противовоспалительных препаратов, среди которых ингибиторы ИЛ-1 β , ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб), колхицин, метотрексат, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Данные препараты способны положительно влиять на функциональный статус ЛПВП у пациентов с высоким остаточным воспалительным риском [61].



Заключение

Парадигма оценки ЛПВП претерпела эволюцию – от измерения количества (хороший холестерин, поэтому чем больше, тем лучше) к анализу качества (оценка субфракций ЛПВП и их состава, функциональные тесты) и далее к пониманию контекст-зависимой функции (про- или противовоспалительной). Современные данные свидетельствуют, что у пациентов с хроническим воспалением противовоспалительная функция ЛПВП может быть нарушена, что вносит вклад в сердечно-сосудистый риск, не улавливаемый традиционной липидограммой.

Самым эффективным способом оценки функциональности ЛПВП являются клеточные тесты ОТХ, бесклеточные тесты СUC. Однако оценка ОТХ в настоящий момент времени не стандартизирована, а СUC только проходит стадию валидации.

Маркеры воспаления, обнаруживаемые в дисфункциональных ЛПВП, могут стать перспективными инструментами для более точной оценки индивидуального остаточного сердечно-сосудистого

риска у пациентов с нормальной липидограммой благодаря меньшим затратам на их внедрение в клиническую практику и большей возможности стандартизации, чем у имеющихся на сегодняшний день методик оценки ОТХ и СUC. В будущем ЛПВП могут перестать быть маркером остаточного сердечно-сосудистого риска и превратиться в активную мишень для персонализированной медицины. 🌐

Финансирование. *Источник финансирования – федеральный бюджет. Публикация подготовлена в рамках фундаментального научного исследования FGMP-2025-0003 «Разработка и внедрение инновационных диетологических технологий в системе медицинской реабилитации для пациентов с алиментарно-зависимыми (неинфекционными) заболеваниями» ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».*

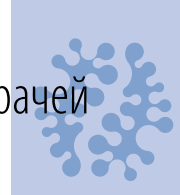
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*

Литература

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Burden and Strength of Evidence by Risk Factor 1990–2021. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024.
2. Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Атерогенная нормолипидемия у больных с коронарным атеросклерозом: особенности субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов. Атеросклероз. 2018; 14 (3): 5–11.
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Шляхто Е.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471.
4. Mach F, Roeters van Lennep J.E., Koskinas K.C. The '10 commandments' for the 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2026; 47 (6): 658–659.
5. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных с коронарным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 31–34.
6. Karagiannis A.D., Mehta A., Dhindsa D.S., et al. How low is safe? The frontier of very low (< 30 mg/dL) LDL cholesterol. Eur. Heart J. 2021; 42 (22): 2154–2169.
7. Ahn J.H., Tantry U.S., Kang M.G., et al. Residual inflammatory risk and its association with events in East Asian patients after coronary intervention. JACC Asia. 2022; 2 (3): 323–337.
8. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. Circ. Res. 2021; 128 (11): 1728–1746.
9. Assmann G., Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am. Heart J. 1988; 116 (6 Pt. 2): 1713–1724.
10. McQueen M.J., Hawken S., Wang X., et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008; 372 (9634): 224–233.
11. Chang B., Laffin L.J., Sarraju A., Nissen S.E. Obicetrapib – the rebirth of CETP inhibitors? Curr. Atheroscler. Rep. 2024; 26 (10): 603–608.
12. Tabet F., Rye K.-A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. Clin. Sci. (Lond.). 2009; 116 (2): 87–98.
13. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbosc S., et al. HDL and endothelial protection. Br. J. Pharmacol. 2013; 169 (3): 493–511.
14. Gluba-Sagr A., Olszewski R., Franczyk B., et al. High-density lipoproteins. Part 2. Impact of disease states on functionality. Am. J. Prev. Cardiol. 2025; 23: 101073.



15. Rosenson R.S., Brewer H.B. Jr., Chapman M.J., et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin. Chem.* 2011; 57 (3): 392–410.
16. Pownall H.J., Rosales C., Gillard B.K., Gotto A.M. Jr. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021; 18 (10): 712–723.
17. Diaz L., Bielczyk-Maczynska E. High-density lipoprotein cholesterol: how studying the 'good cholesterol' could improve cardiovascular health. *Open Biol.* 2025; 15 (2): 240372.
18. Linton M.F., Yancey P.G., Tao H., Davies S.S. HDL function and atherosclerosis: reactive dicarbonyls as promising targets of therapy. *Circ. Res.* 2023; 132 (11): 1521–1545.
19. Chen L., Zhao Z.W., Zeng P.H., et al. Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux. *Cell Cycle.* 2022; 21 (11): 1121–1139.
20. Xu Z., Yang S., Cui L. Understanding the heterogeneity and dysfunction of HDL in chronic kidney disease: insights from recent reviews. *BMC Nephrol.* 2024; 25 (1): 400.
21. Короткова Т.Н., Ворожко И.В. Биомаркеры дисфункциональных изменений липопротеинов высокой плотности. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 52–60.
22. Sacks F.M., Jensen M.K. From high-density lipoprotein cholesterol to measurements of function: prospects for the development of tests for high-density lipoprotein functionality in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (3): 487–499.
23. Heinecke J.W., Segrest J.P., Phillips M.C., Davidson W.S. ABCA1-mediated structural diversity of HDL subspecies and their proposed roles in cardioprotection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2026; 46 (5): e318266.
24. Zhang Q., Jiang Z., Xu Y. HDL and oxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1377: 63–77.
25. Norata G.D., Catapano A.L. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005; 1 (2): 119–129.
26. Ansell B.J., Navab M., Watson K.E., et al. Anti-inflammatory properties of HDL. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2004; 5 (4): 351–358.
27. Ruiz M., Frej C., Holmér A., et al. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein M limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (1): 118–129.
28. Rotllan N., Julve J., Escolà-Gil J.C. Type 2 diabetes and HDL dysfunction: a key contributor to glycemic control. *Curr. Med. Chem.* 2024; 31 (3): 280–285.
29. Ortiz-Muñoz G., Houard X., Martín-Ventura J.L., et al. HDL antielastase activity prevents smooth muscle cell anoikis, a potential new antiatherogenic property. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3129–3139.
30. Rani A., Stadler J.T., Marsche G. HDL-based therapeutics: a promising frontier in combating viral and bacterial infections. *Pharmacol. Ther.* 2024; 260: 108684.
31. Метельская В.А. Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины. Атеросклероз. 2021; 17 (2): 61–71.
32. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть II. Профилактическая медицина. 2017; 20 (4): 37–44.
33. Besler C., Heinrich K., Rohrer L., et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2693–2708.
34. Ke L.-Y., Law S.H., Mishra V.K., et al. Molecular and cellular mechanisms of electronegative lipoproteins in cardiovascular diseases. *Biomedicines.* 2020; 8 (12): 550.
35. Holzer M., Ljubojevic-Holzer S., Souza Junior D.R., et al. HDL isolated by immunoaffinity, ultracentrifugation, or precipitation is compositionally and functionally distinct. *J. Lipid Res.* 2022; 63 (12): 100307.
36. Chary A., Hedayati M. Review of laboratory methods to determine HDL and LDL subclasses and their clinical importance. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23 (4): 147.
37. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Использование липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеинов сыворотки крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (5): 271–275.
38. Stock E.O., Asztalos B.F., Miller J.M., et al. High-density lipoprotein particles, inflammation, and coronary heart disease risk. *Nutrients.* 2025; 17 (7): 1182.
39. Yang C.-H., Ho Y.-H., Tang H.-Y., Lo C.-J. NMR-based analysis of plasma lipoprotein subclass and lipid composition demonstrate the different dietary effects in apoE-deficient mice. *Molecules.* 2024; 29 (5): 988.
40. Khera A.V., Demler O.V., Adelman S.J., et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein particle number, and incident cardiovascular events: an analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation.* 2017; 135 (25): 2494–2504.
41. Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (2): 127–135.
42. Akinmolayemi O., Saldanha S., Joshi P.H., et al. Cholesterol efflux capacity and its association with prevalent metabolic syndrome in a multi-ethnic population (Dallas Heart Study). *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257574.
43. Khera A.V., Rader D.J. Cholesterol efflux capacity: full steam ahead or a bump in the road? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33 (7): 1449–1451.



44. Hata K., Okada T., Takahashi M., et al. Cholesterol uptake capacity of HDL in culture medium of fresh primary human hepatocytes: an in vitro system for screening anti-atherosclerosis drugs focused on HDL functions. *BMC Res. Notes.* 2025; 18 (1): 480.
45. Sato M., Neufeld E.B., Playford M.P., et al. Cell-free, high-density lipoprotein-specific phospholipid efflux assay predicts incident cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (18): e165370.
46. Ouyang F.W., Chiang H.-H., Hsu W.-L., et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: an updated review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025; 12: 1713387.
47. Vincent J. Lipid lowering therapy for atherosclerotic cardiovascular disease: it is not so simple. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 104 (2): 220–224.
48. Kounatidis D., Tentolouris N., Vallianou N.G., et al. The pleiotropic effects of lipid-modifying interventions: exploring traditional and emerging hypolipidemic therapies. *Metabolites.* 2024; 14 (7): 388.
49. Yu D., Liao J.K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118 (2): 413–423.
50. Correia L.C. Ezetimibe: clinical and scientific meaning of the IMPROVE-IT study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 106 (3): 247–249.
51. Yang W., Cai X., Lin C., et al. Reduction of C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, and its relationship with cardiovascular events of different lipid-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (37): e30563.
52. Lee C.J., Choi S., Cheon D.H., et al. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. *Lipids Health Dis.* 2017; 16 (1): 49.
53. Navar A.M., Mikhailova E., Catapano A.L., et al. A placebo-controlled trial of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide. *N. Engl. J. Med.* 2026; 394 (6): 529–539.
54. Borràs C., Canyelles M., Girona J., et al. PCSK9 antibodies treatment specifically enhances the macrophage-specific reverse cholesterol transport pathway in heterozygous familial hypercholesterolemia. *JACC Basic Transl. Sci.* 2024; 9 (10): 1195–1210.
55. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2109–2122.
56. Nicholls S.J., Nelson A.J., Dittmarsch M., et al. Safety and efficacy of obicetrapib in patients at high cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (1): 51–61.
57. Pamir N., Ulusoy R.E. Advancing secondary prevention post-myocardial infarction with CSL112. *JACC Basic Transl. Sci.* 2025; 10 (4): 419–421.
58. Lan N.S.R., Watts G.F. Quo vadis after AEGIS: new opportunities for therapies targeted at reverse cholesterol transport? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2025; 27 (1): 35.
59. Gibson C.M., Duffy D., Bahit M.C., et al. Apolipoprotein A-I infusions and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction according to baseline LDL-cholesterol levels: the AEGIS-II trial. *Eur. Heart J.* 2024; 45 (47): 5023–5038.
60. Choi H.Y., Choi S., Iatan I., et al. Biomedical advances in ABCA1 transporter: from bench to bedside. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 561.
61. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 966: 176338.

Functional Heterogeneity of High-Density Lipoproteins: from Structural Analysis to Clinical Assessment of Inflammatory Remodeling

M.I. Trifonov, S.A. Derbeneva, PhD

Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Contact person: Mikhail I. Trifonov, trifonov_m@outlook.com

The crisis of the paradigm of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol as good cholesterol has shifted focus from quantitative HDL levels to the evaluation of HDL functional capacity. HDL represents a heterogeneous population of particles differing in structure, protein composition, and biological properties. Under conditions of systemic inflammation and metabolic disorders, dysfunctional HDL may form and exhibit reduced antiatherogenic activity. Modern laboratory approaches, including functional assays and omics technologies, allow a more precise characterization of HDL biological properties.

Integration of functional assays and omics technologies may overcome the limitations of the traditional lipid profile and improve personalized cardiovascular risk stratification.

Keywords: *high-density lipoproteins, dysfunctional high-density lipoproteins, atherosclerosis, inflammation, reverse cholesterol transport, cardiovascular risk*



Открытый диалог экспертов: обзор клинических случаев пациентов с сахарным диабетом 2 типа и поиск нестандартных решений

При поддержке фармацевтической компании КРКА в Перми 25 марта 2026 г. состоялся научно-практический круглый стол, посвященный актуальным вопросам персонализированного лечения сахарного диабета (СД) 2 типа и возможностям их решения. В рамках круглого стола ведущие российские эксперты в области эндокринологии представили разбор трех клинических случаев пациентов с СД 2 типа, обсудили оптимальные терапевтические стратегии с опорой на современные клинические рекомендации и данные доказательной медицины. В ходе мероприятия были подчеркнуты преимущества ингибиторов дипептидилпептидазы 4, их безопасность и плейотропные эффекты. Отмечено также удобство фиксированных комбинаций ингибиторов дипептидилпептидазы 4 с метформинном при лечении пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Открывая заседание, заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Российского университета медицины Ашот Мусаелович МКРТУМЯН обратил внимание на неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа как в России, так и во всем мире. В России за 25 лет число больных СД 2 типа увеличилось на 3,4 млн. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, с 2009 по 2024 г. ежегодно фиксировалось 300–400 тыс. новых случаев СД 2 типа. Однако реальная распространенность патологии существенно выше. Так, по оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации диабета, у 54–56% СД 2 типа остается недиагностированным, что подчеркивает серьезность проблемы.

На сегодняшний день в России в структуре медикаментозной терапии СД 2 типа преобладают пероральные сахароснижающие препараты, прежде всего метформин (75% назначений). Однако наблюдается стремительный рост популярности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Как правило, препараты данного класса назначают пациентам, возраст которых в среднем составляет 64 года, у которых имеют место ожирение и коморбидная патология.

Далее д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера Елена Николаевна СМИРНОВА на примере первого клинического случая прокомментировала подход к ведению пациента с дебютом СД 2 типа, включающий назначение фиксированной комбинации метформина и ингибитора ДПП-4. Пациент К., 43 года. Работает машинистом поезда. После прохождения профосмотра был направлен к эндокринологу по поводу повышенного уровня глюкозы в крови натощак – 7,3 ммоль/л.

При объективном осмотре: рост – 187 см, масса тела – 95 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 27,2 кг/м² (предожирение), окружность талии – 94 см. Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). Офисное артериальное давление (АД) составило 137/85 мм рт. ст. Пациент считал его «рабочим» давлением. Антигипертензивную терапию не получает. Выкуривает по одной пачке сигарет в день.

При обследовании: глюкоза – 7,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 7,3%.

Диагностированы СД 2 типа, предложение, артериальная гипертензия (АГ).

По словам эксперта, у данного пациента отсутствуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Ключевыми особенностями являются дебют заболевания, необходимость избегать гипогликемий в силу профессиональной деятельности, наличие избыточной массы тела, АГ, хронического панкреатита, МАЗБП и вредных привычек (курение).

В соответствии с современными стандартами лечения СД 2 типа данному пациенту в первую очередь должна быть рекомендована модификация образа жизни, включая рациональное питание, увеличение физической активности и отказ от курения. При назначении сахароснижающей терапии следует учитывать возраст пациента, его массу тела, наличие сопутствующих заболеваний и других факторов¹. Анализ индивидуальных характеристик больного позволяет выделить основные требования к сахароснижающей терапии в данном конкретном случае²:

- ✓ воздействие на максимально возможное число звеньев патогенеза СД 2 типа;
- ✓ сохранение функции β-клеток;
- ✓ влияние на инсулинорезистентность;

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



Научно-практический круглый стол



Профессор, д.м.н. А.М. Мкртымян

- ✓ обеспечение контроля массы тела;
- ✓ простая схема приема;
- ✓ высокая эффективность;
- ✓ длительное удержание эффекта;
- ✓ активация положительной метаболической памяти;
- ✓ возможность комбинации с другими препаратами.

Комбинированная терапия СД 2 типа – эффективный подход, при котором используются сахароснижающие препараты разных классов для одновременного воздействия на несколько патогенетических механизмов, включая инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина β -клетками, дисфункцию инкретиновой системы. Кроме того, применение фиксированных комбинаций способствует длительному сохранению контроля заболевания, снижению риска развития побочных эффектов, а также упрощению режима лечения, что повышает приверженность ему пациентов³.

Обсуждая терапевтическую стратегию, профессор Е.Н. Смирнова подчеркнула, что для данного пациента целевой уровень HbA1c составляет менее 6,5%. Учитывая молодой



Профессор, д.м.н. Е.Н. Смирнова

возраст пациента и дебют заболевания, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП, целесообразным выбором может быть ранняя комбинированная сахароснижающая терапия метформином и ингибитором ДПП-4.

Было показано, что раннее введение ингибиторов ДПП-4 в схему терапии СД 2 типа имело преимущество перед более поздней интенсификацией лечения. У пациентов с СД 2 типа при усиленном контроле гликемии (HbA1c < 7,5%) использование ингибиторов ДПП-4 приводило к снижению вариабельности уровня HbA1c, замедлению прогрессирования заболевания, увеличению периода до перехода на инсулинотерапию, а также к улучшению сердечно-сосудистого прогноза⁴.

В исследовании VERIFY установлено, что инициация терапии ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином в комбинации с метформином в дебюте СД 2 типа оказалась в два раза более эффективной по сравнению с поэтапной интенсификацией лечения метформином в достижении гликемического контроля, а также



Профессор, д.м.н. Н.А. Петунина

позволяла на два года дольше удерживать контроль заболевания⁵. Так, вероятность успеха в группах ранней комбинированной терапии и поэтапной ее интенсификации составила 62,1 против 43,6%, а медиана времени до выхода из зоны оптимального контроля – 61,9 против 36,1 месяца.

В исследованиях последних лет особое внимание было уделено влиянию ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина, на инсулинорезистентность. В экспериментальном исследовании ситаглиптин снижал резистентность к инсулину и улучшал стеатоз печени у крыс через путь SIRT1/AMPK- α ⁶.

По словам профессора Е.Н. Смирновой, с учетом вышеизложенного пациенту были даны следующие рекомендации: достижение целевого уровня HbA1c менее 6,5%, посещение школы диабета для обучения рациональному питанию и физическим нагрузкам, применение метформина 1000 мг и ситаглиптина 50 мг (Асиглия® Мет) два раза в сутки, контроль АД с помощью телмисартана 40 мг и индапамида 1,5 мг (Телинстар®).

² American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care. 2025; 48 (1 Suppl. 1): S181–S206.

³ Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. Hypertension. 2017; 69 (6): 1113–1120.

⁴ Cheung J.T.K., Yang A., Wu H., et al. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor initiation at glycated haemoglobin < 7.5% with reduced major clinical events mediated by low glycated haemoglobin variability. Diabetes Obes. Metab. 2024; 26 (8): 3339–3351.

⁵ Matthews D.R., Paldánus 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.

⁶ Shen T., Xu B., Lei T., et al. Sitagliptin reduces insulin resistance and improves rat liver steatosis via the SIRT1/AMPK α pathway. Exp. Ther. Med. 2018; 16 (4): 3121–3128.



Кроме того, пациенту были необходимы отказ от курения и консультация гастроэнтеролога.

При повторной консультации через три месяца у пациента наблюдалась положительная динамика в виде снижения массы тела на 3 кг, гликемии натощак до 5,1 ммоль/л, уровня HbA1c до 6,2%, АД до 118/75 мм рт. ст. Пациенту было рекомендовано продолжить назначенное лечение и исключить табакокурение.

Резюмируя сказанное, профессор Е.Н. Смирнова отметила, что стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформинном существенно улучшает контроль гликемии и замедляет прогрессирование СД 2 типа благодаря сохранению инсулин-секреторной функции β -клеток.

Член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета), главный внештатный специалист – эндокринолог Управления делами Президента РФ Нина Александровна ПЕТУНИНА подробно рассмотрела второй клинический случай в отношении ведения пожилого пациента с СД 2 типа.

Пациент С., 78 лет. Страдает СД 2 типа с 2001 г. (диагноз установлен в 54 года). Длительное время получал метформин и глибенкламид. В 2015 г. в связи с плановым хирургическим вмешательством был переведен на инсулинотерапию, а при выписке – на премикс-инсулин 30/70. Наблюдался у эндокринолога нерегулярно в связи со сменой места жительства. Уровень глюкозы в крови натощак варьировался от 5,7 до 9,0 ммоль/л. За консультацией обратился по поводу слабости, головокружения, потливости, тремора рук, частого ощущения голода, а также эпизодов падения. При объективном осмотре: рост – 182 см, масса тела – 106 кг, ИМТ –

32 кг/м² (ожирение первой степени), окружность талии – 102 см. За последние шесть месяцев прибавка массы тела составила 5 кг. Сопутствующие заболевания: контролируемая АГ, атеросклероз аорты и коронарных артерий (< 50%).

При обследовании: HbA1c – 6,8%, глюкоза в крови натощак – 4,7 ммоль/л, постпрандиальная глюкоза – 10,3 ммоль/л, общий холестерин – 5,0 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,8 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,9 ммоль/л.

С учетом возраста и наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска развития тяжелой гипогликемии в качестве целевого уровня HbA1c определен уровень менее 8,0%. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, в данном клиническом случае следует рассмотреть возможность раннего интенсивного гликемического контроля¹.

Эксперт акцентировала внимание на необходимости деинтенсификации (депрескрайбинга) терапии у данного пациента.

Профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что целями деинтенсификации, особенно у пожилых пациентов с признаками старческой астении (хрупкости), являются снижение лекарственной нагрузки, риска падений, сохранение или улучшение когнитивных функций, снижение риска госпитализации и летального исхода, сохранение функционального статуса и независимости, то есть улучшение и поддержание качества жизни.

Пациент нуждается в деинтенсификации инсулинотерапии, поскольку имели место отчетливые эпизоды гипогликемии, высокий риск их развития, вариабельность гликемии, трудности при использовании сложных схем инсулинотерапии, а также случаи падений и прибавка массы тела⁷.

Выбор метода деинтенсификации терапии зависит от индивидуальных особенностей пациента. В данном случае клинические и функциональные признаки (потеря мышечной массы и силы, остеопороз, недавние падения, нарушение равновесия, снижение физической активности и выносливости) свидетельствуют о наличии или высоком риске формирования синдрома старческой астении. Для таких пациентов установлены более строгие рекомендации по времени нахождения ниже целевого диапазона гликемии⁸.

К сахароснижающим препаратам у пожилых больных СД 2 типа предъявляют такие требования, как минимальный риск развития гипогликемии, отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности, взаимодействия с другими препаратами, удобство применения.

Метформин не имеет ограничений по возрасту (при условии отсутствия противопоказаний к его применению) и рекомендуется в качестве стартового препарата. В случае неэффективности монотерапии метформинном следует рассмотреть возможность добавления к ней других сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы ДПП-4 характеризуются рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов. Они обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии, и возможностью применения при любой стадии ХБП, не увеличивают массу тела и риск наступления сердечно-сосудистых событий¹.

Анализ результатов датского популяционного исследования подтвердил, что у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями хрупкость здоровья была связана со значительно меньшей вероятностью назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1),

⁷ Haluzik M., Taybani Z., Araszkiwicz A., et al. Expert opinion on optimising type 2 diabetes treatment using fixed-ratio combination of basal insulin and GLP-1 RA for treatment intensification and simplification. *Diabetes Ther.* 2024; 15 (8): 1673–1685.

⁸ Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019; 42 (8): 1593–1603.



Научно-практический круглый стол

несмотря на их преимущества⁹. Авторы работы отметили, что разработка четких и обновленных рекомендаций по применению ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 у лиц с хрупким здоровьем, страдающих СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, должна стать приоритетной задачей.

Накопленные данные также демонстрируют ряд преимуществ назначения ингибиторов ДПП-4 пожилым пациентам, в том числе с синдромом старческой астении или высоким риском ее развития. В частности, метаанализ 20 плацебо-контролируемых исследований показал, что прием ингибиторов ДПП-4 по сравнению с применением плацебо и других сахароснижающих препаратов ассоциирован со снижением риска костных переломов¹⁰. Согласно результатам исследования TECOS, добавление к стандартной терапии ингибитора ДПП-4 ситаглиптин не увеличивало риск достижения комбинированной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности¹¹.

Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, профессор Н.А. Петунина отметила, что было рекомендовано отменить премикс-терапию пациенту С., назначить ему базальный инсулин вечером с последующей коррекцией дозы вплоть до полной отмены под контролем гликемии натощак и уровня HbA1c, добавить в схему лечения препарат Асиглия® Мет (метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг) два раза в сутки. Пациенту показан контроль гликемии натощак и через два часа после приема пищи, а также наблюдение кардиолога.

При повторной консультации через четыре месяца уровень глюкозы

в крови натощак составил 7,3 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы – 8,5 ммоль/л, HbA1c – 7,2%. Пациент жалоб не предъявлял, масса тела оставалась стабильной, поэтому ему было показано продолжение терапии, контроль уровня глюкозы и HbA1c, наблюдение кардиолога и эндокринолога. Профессор Н.А. Петунина сделала вывод, что ингибиторы ДПП-4 являются оптимальной терапией для пожилых пациентов, в том числе для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и астеничных пациентов. Ситаглиптин эффективен в снижении уровня HbA1c, суточной вариабельности гликемии и обладает плеiotропными эффектами.

Третий клинический случай был представлен профессором А.М. Мкртумяном. Пациентка М., 65 лет. Страдает СД 2 типа в течение восьми лет. Получала метформин в дозе 850 мг два раза в сутки и глимепирид в дозе 4 мг один раз в сутки. Предъявляла жалобы на общую слабость, головокружение, периодические боли в животе и вздутие. На фоне проводившейся терапии уровень глюкозы в крови натощак составлял 7,8 ммоль/л, HbA1c – 8,1%. Суточная вариабельность гликемии была в диапазоне от 3,3 до 16,1 ммоль/л. При объективном осмотре: рост – 160 см, масса тела – 83,2 кг, ИМТ – 32,4 кг/м² (ожирение первой степени). Сопутствующие заболевания: контролируемая АГ (фиксированная комбинация телмисартана и индапамид), дислипидемия (аторвастатин в дозе 20 мг), ХБП 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 47 мл/мин/1,73 м²).

При обследовании: общий холестерин – 4,4 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, триглицериды – 2,2 ммоль/л, ЛПВП – 1,35 ммоль/л.

Сердечно-сосудистый риск расценен как очень высокий. Целевой уровень ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) не достигнут.

Профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что данная пациентка относится к группе очень высокого риска в отношении развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний из-за наличия ХБП, дислипидемии и АГ. Длительное течение диабета, выраженная его декомпенсация на фоне двойной сахароснижающей терапии, суточная вариабельность гликемии и ожирение требуют пересмотра лечебной тактики. С учетом высокого сердечно-сосудистого риска и риска развития тяжелых гипогликемий в пожилом возрасте целевой уровень HbA1c для нее составил менее 7,5%.

В соответствии с современными рекомендациями тактика ведения пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или ХБП включает применение ингибиторов НГЛТ-2 или агонистов рецепторов ГПП-1. При наличии ХСН преимущество сохраняется за ингибиторами НГЛТ-2¹.

Далее эксперт привел данные исследования GRADE, показавшего, что ситаглиптин, несмотря на более скромное снижение уровня HbA1c на старте терапии, через четыре года оказывал эффект, сопоставимый с эффектом агонистов рецепторов ГПП-1 лираглутида и инсулина гларгина, у пациентов с длительностью СД 2 типа менее десяти лет¹².

В исследованиях последних лет получены данные о плеiotропных эффектах ситаглиптина: положительное влияние на АД и липидный профиль (снижение систолического и диастолического АД, уровня триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина)¹³, противовоспалительное действие

⁹ Malik M.E., Butt J.H., Strange J.E., et al. Initiation of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists according to level of frailty in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease in Denmark: a cross-sectional, nationwide study. *Lancet Healthy Longev.* 2023; 4 (10): e552–e560.

¹⁰ Monami M., Dicembrini I., Antenore A., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011; 34 (11): 2474–2476.

¹¹ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.

¹² Nathan D.M., Lachin J.M., Balasubramanyam A., et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (12): 1063–1074.

¹³ Hussain M., Atif M.A., Tunio A.G., et al. Effect of sitagliptin on glycemic control, body weight, blood pressure and serum lipid profile in type 2 diabetic hyperlipidemic patients. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2016; 28 (2): 369–372.



(повышение уровня интерлейкина 10, снижение уровня интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка)¹⁴, улучшение эндотелиальной функции и толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий^{15, 16}.

Особый интерес могут представлять данные о модулирующем влиянии ситаглиптина на кишечную микробиоту. В настоящее время тесная взаимосвязь между развитием ожирения, СД 2 типа и нарушением кишечной микрофлоры не вызывает сомнений. В экспериментальных исследованиях установлено, что при ожирении и СД 2 типа ситаглиптин способствовал коррекции нарушений микробиоты, увеличению численности полезных бактерий¹⁷.

Кроме того, в исследовании с участием 1248 пациентов с СД 2 типа добавление ситаглиптина к метформину привело к снижению альбуминурии на 31,8% ($p < 0,001$) и уровня HbA1c на 0,69% ($p < 0,001$) за период наблюдения, в среднем составивший 871 день¹⁸.

В ходе метаанализа результатов десяти исследований с участием 5583 пациентов с СД было показано достоверное улучшение когнитивных функций на фоне терапии ингибиторами ДПП-4, особенно в группе лиц в возрасте 60–70 лет¹⁹.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, преимуществом применения комбинации метформина и ситаглиптина в лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и неконтролируемым СД 2 типа является

эффективное снижение уровня HbA1c и суточной вариабельности гликемии²⁰.

Кроме того, фиксированные комбинации метформина и ингибитора ДПП-4 снижают лекарственную нагрузку и повышают приверженность терапии в реальной клинической практике²¹.

Как отметил профессор А.М. Мкртумяна, пациентке М. были даны следующие рекомендации: отменить глимепирид 4 мг и метформин 850 мг, добавить фиксированную комбинацию метформина 1000 мг и ситаглиптина 50 мг (Асиглия® Мет), добавить дапаглифлозин 10 мг. С целью коррекции липидного спектра заменить аторвастатин на фиксированную комбинацию розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг (Роксера® Плюс). Пациентке также рекомендовано наблюдение эндокринолога, кардиолога и нефролога.

При повторной консультации через три месяца пациентка отмечала хорошую переносимость терапии, отсутствие жалоб. Уровень глюкозы в крови натощак составил 6,8 ммоль/л, HbA1c – 7,3% (целевой уровень достигнут), суточная вариабельность гликемии уменьшилась – от 5,5 до 11,1 ммоль/л, СКФ стабилизировалась – 48 мл/мин/1,73 м². Липидный спектр улучшился: общий холестерин – 3,2 ммоль/л, ЛПНП – 1,4 ммоль/л (целевой уровень достигнут), триглицериды – 1,7 ммоль/л, ЛПВП – 1,30 ммоль/л. Масса тела снизилась на 2,9 кг, ИМТ – до 31,2 кг/м².

В завершение мероприятия профессор А.М. Мкртумяна подчеркнул, что

применение ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД 2 типа, дислипидемией и ХБП обеспечивает эффективный и предсказуемый контроль гликемии при низком риске гипогликемий. Препараты этого класса нейтральны в отношении массы тела, хорошо сочетаются со статинами и другими кардио- и нефропротективными средствами. Фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина (Асиглия® Мет) улучшает приверженность лечению за счет снижения количества принимаемых таблеток. Эксперт также обратил внимание на доступность такой терапии. Ситаглиптин (препарат Асиглия®) и его фиксированная комбинация с метформином (Асиглия® Мет) отличаются высоким качеством и приемлемой ценой, что особенно важно для рутинной клинической практики.

Таким образом, в рамках круглого стола удалось рассмотреть три клинических случая в отношении пациентов разных возрастных групп, с разной длительностью СД 2 типа и коморбидным фоном. В каждом конкретном случае эксперты обосновали целесообразность использования ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина как в виде монотерапии, так и в виде фиксированной комбинации с метформином, с учетом их безопасности, эффективности и плейотропного действия, а также с учетом необходимости персонализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. 🌐

¹⁴ Satoh-Asahara N., Sasaki Y., Wada H., et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2013; 62 (3): 347–351.

¹⁵ Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ. J.* 2013; 77 (5): 1337–1344.

¹⁶ Ishikawa S., Shimano M., Watarai M., et al. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (3): 384–388.

¹⁷ Yan X., Feng B., Li P., et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 2093171.

¹⁸ Karasik A., Melzer-Cohen C., Yu S., et al. Amelioration of albuminuria by sitagliptin added to metformin in patients with type 2 diabetes and incipient nephropathy: a real world data study. *J. Drug Des. Res.* 2017; 4 (4): 1045.

¹⁹ Yuan Y., Zhang Y., Lei M., et al. Effects of DPP4 inhibitors as neuroprotective drug on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Int. J. Endocrinol.* 2024; 2024: 9294113.

²⁰ Brazg R., Xu L., Dalla Man C., et al. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9 (2): 186–193.

²¹ Bajaj H.S., Ye C., Jain E., et al. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (1): 195–199.



Асиглия®

ситаглиптин

Асиглия® Мет

метформин + ситаглиптин

Способствует:



долгосрочному
гликемическому контролю¹



сохранению
функции β-клеток²



минимальному
рisku гипогликемии²

СОВРЕМЕННАЯ ОСНОВА ДОЛГОСРОЧНОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ*

Асиглия®

ситаглиптин 100 мг № 28

Асиглия® Мет

метформин + ситаглиптин
1000 мг + 50 мг № 56



* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сукаревой. – 12-й выпуск. – М.: 2025. Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия®, Общая характеристика лекарственного препарата Асиглия® Мет®.

Источники информации: 1. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res.* 2015 Oct;100:127-34. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.019. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211947. 2. Zhan M, Xu T, Wu F, Tang Y. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2012 Aug;5(3):154-65. doi: 10.1111/j.1756-5391.2012.01189.x. PMID: 23672222.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА» 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

Реклама

0075017



Интегративный подход для улучшения метаболизма и удержания результата в лечении сахарного диабета и ожирения

В связи с ростом числа бариатрических операций, проводимых с целью лечения ожирения, возникла потребность в оптимизации пери- и послеоперационного ведения коморбидных пациентов с избыточным весом. Интегративному подходу, направленному на улучшение метаболизма и удержание результатов лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения, был посвящен доклад старшего научного сотрудника Научно-исследовательской лаборатории хирургии метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России, к.м.н. Екатерины Никодимовны КРАВЧУК. Выступление эксперта при поддержке компании «Фармстандарт» состоялось в рамках 5-й Научно-практической конференции «Бариатрический (хирургический) марафон – 2026» (Санкт-Петербург, 10 апреля 2026 г.). В этом году научно-практическая конференция была посвящена теме «Пациент с ожирением в хирургии и онкологии – вызов сегодняшнего дня».



Автор доклада обратила внимание на то, что распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний достигла масштабов глобальной эпидемии. Именно поэтому сегодня ожирение рассматривается как социально значимое заболевание.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. в мире более чем у 2,5 млрд взрослых имел место избыточный вес, более чем у 890 млн – ожирение. С 1990 г. количество взрослых с ожирением увеличилось в два раза, детей – в четыре раза. В России практически 60% населения страдают избыточной массой тела или ожирением (рис. 1).

Ожирение считается одним из значимых факторов риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа. Установлено, что при индексе массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² встречаемость СД 2 типа повышается в 8,8 раза.

Далее Е.Н. Кравчук представила портрет пациента с ожирением, которому может быть показана бариатрическая операция. Это

больной в возрасте от 40 до 55 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м², впервые диагностированным декомпенсированным СД 2 типа, осложнениями метаболического синдрома или диабета, страдающий артериальной гипертензией.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2025 г., лицам с СД показаны изменение образа жизни (диета и физические нагрузки), прием сахароснижающих препаратов, хирургическое лечение (метаболическая хирургия). Пациентам с выраженным морбидным ожирением (ИМТ ≥ 50 кг/м²) перед бариатрической операцией рекомендованы снижение веса и максимально возможная компенсация сахарного диабета. Так, в отсутствие значимых осложнений диабета показано снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) до 7% и уровня глюкозы плазмы натощак до 4,5–10,0 ммоль/л, при наличии значимых осложнений – снижение уровня HbA1c до 7–8%.

Сахарный диабет, определяющий высокий хирургический и анестезиологический риск, не является

противопоказанием к проведению оперативного лечения.

Предоперационное снижение веса включает немедикаментозную (обучение, гипокалорийную диету, физическую активность) и медикаментозную терапию.

Значимым достижением современной науки стали разработка и внедрение в клиническую практику агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению СД 2 типа 2022 г., арГПП-1 показаны как на старте терапии, так и на ее продвинутых этапах. Преимуществами арГПП-1 помимо быстрого сахароснижающего эффекта считаются низкий риск развития гипогликемий и отсутствие риска увеличения массы тела.

Безусловно, больные СД 2 типа нуждаются в эффективном контроле гликемии, снижении массы тела и сердечно-сосудистого риска. Все эти эффекты демонстрирует арГПП-1 семаглутид. Семаглутид является действующим веществом препарата Дэглюном. В 1 мл препарата содержится 1,34 мг семаглутида.



5-я Научно-практическая конференция
«Бариатрический (хирургический) марафон – 2026»

Дэглинорм (ГК «Фармстандарт», Россия) выпускается в виде раствора для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке. Препарат показан к применению у взрослых пациентов с СД 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве моно- и комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами, а также инсулином. Дэглинорм может назначаться в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий при высоком сердечно-сосудистом риске.

Е.Н. Кравчук отметила, что Дэглинорм имеет стандартный для арГПП-1 перечень ограничений по назначению. Противопоказаниями к его применению служат гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата, медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном, множественная эндокринная неоплазия 2 типа, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, беременность и период грудного вскармливания, печеночная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м²), хроническая сердечная недостаточность четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической



ассоциации (НУНА), возраст до 18 лет.

Считается, что при использовании семаглутида могут наблюдаться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако при правильном, адекватном ведении коморбидного пациента с СД 2 типа и ожирением развития таких нежелательных явлений (НЯ) можно избежать.

Докладчик сообщила, что семаглутид сочетает высокую эффективность в отношении метаболического контроля и снижения массы тела с кардио- и нефропротективными эффектами. Широкий спектр гликемических и негликемических свойств препарата Дэглинорм реализуется за счет избирательной активации рецепторов ГПП-1, расположенных в разных органах и тканях. Его положительное воздействие на углеводный обмен связано со снижением гликемии и сохранением функции β-клеток

поджелудочной железы. Влияние препарата на массу тела обусловлено снижением аппетита и нормализацией пищевого поведения. Известно также, что семаглутид оказывает выраженное кардиопротективное действие, значительно снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат благоприятно влияет на функцию почек, предотвращая возникновение почечных осложнений.

Е.Н. Кравчук обратила внимание на то, что все перечисленные эффекты семаглутида подтверждены в ходе клинических исследований, а их результаты в настоящее время опубликованы. Так, в исследовании SUSTAIN 1, у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших медикаментозной терапии, семаглутид обеспечивал клинически значимое уменьшение уровня HbA1c и массы тела. Кроме того, семаглутид продемонстрировал благоприятный профиль безопасности

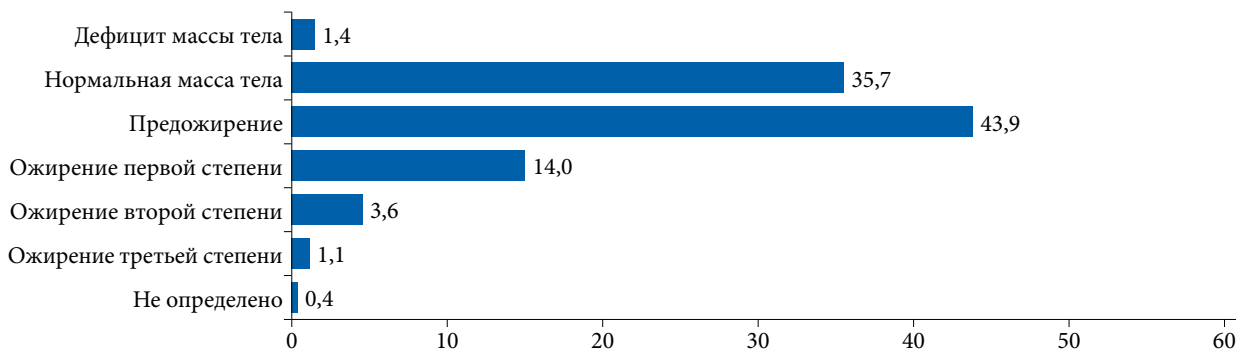


Рис. 1. Распределение населения России старше 19 лет в зависимости от величины ИМТ, %

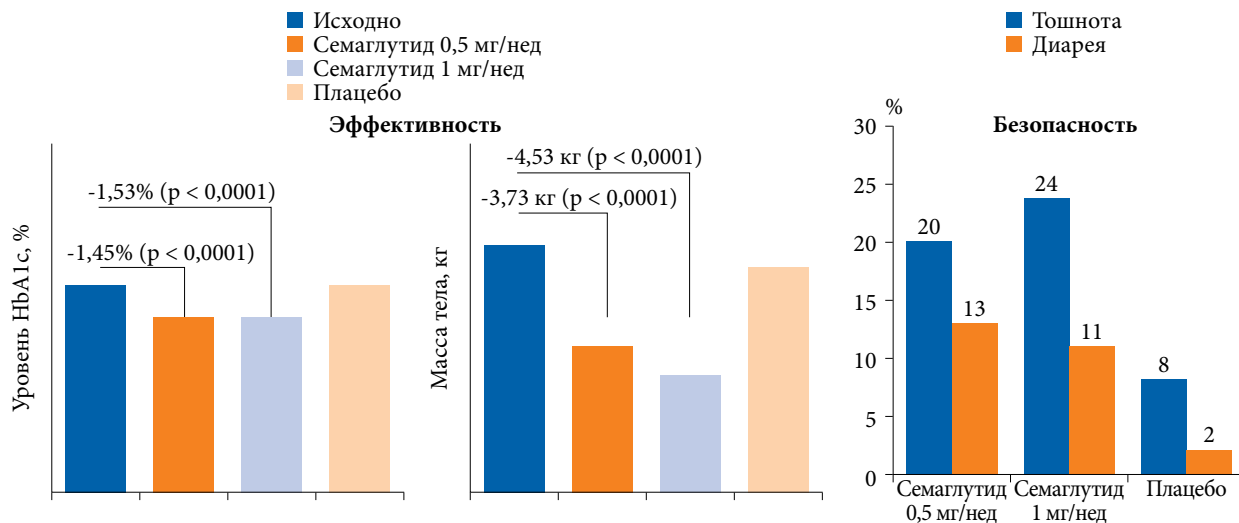


Рис. 2. Эффективность и безопасность монотерапии семаглутидом у пациентов с СД 2 типа по результатам исследования SUSTAIN 1

при длительном приеме, превосходя по безопасности метформин (более низкая частота развития НЯ) (рис. 2).

Было отмечено, что при первичном назначении необходима титрация дозы препарата: начальная доза Дэглукорма составляет 0,25 мг в неделю. После четырех недель применения ее увеличивают до 0,5 мг в неделю, а для дальнейшего улучшения гликемического контроля дозу можно повысить до 1 мг в неделю, но не ранее чем через четыре недели применения предыдущей дозы. Такой режим введения препарата позволяет минимизировать риски развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Далее Е.Н. Кравчук акцентировала внимание коллег на ведении коморбидных пациентов с СД 2 типа после хирургического лечения ожирения. Прежде всего оно предполагает регулярный контроль гликемии, исследование уровня HbA1c один раз в три месяца, соблюдение пациентом рекомендаций по диете и физической активности, а также продолжение медикаментозной терапии (метформин, арГПП-1 с возможной отменой при стойкой нормогликемии), прием витаминов и микроэлементов, мониторинг осложнений СД, частота проведения

которого может быть уменьшена при длительной ремиссии заболевания. По мнению эксперта, изменение образа жизни значительно влияет на психологическое состояние пациентов. Именно поэтому многим из них может потребоваться пред- и послеоперационная консультация психолога.

На фоне снижения массы тела и нормализации углеводного обмена возможно развитие астенического синдрома. Одним из препаратов с доказанной эффективностью в отношении астении, демонстрирующих двойной механизм действия при метаболическом синдроме и ожирении, является фонтурецетам (Актитропил®, ГК «Фармстандарт», Россия).

Фонтурецетам избирательно ингибирует переносчика дофамина, препятствуя обратному его захвату, повышает содержание серотонина в головном мозге по принципу нейромодуляции, оказывая влияние на серотонин- и дофаминергическую регуляцию пищевого поведения. Фонтурецетам также влияет на метаболиты крови, снижая уровень лептина сыворотки крови в условиях гиперлептинемии и уровень глюкозы сыворотки крови после приема пищи.

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, представленного в ходе доклада и включающего результаты 11 исследований с участием 549 коморбидных пациентов, терапия фонтурецетамом уменьшала выраженность астении различного генеза, оцениваемую по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory 20, MIF-20), на 16,3 балла, или на 30% (p < 0,0001). Наиболее значимый результат был отмечен при приеме фонтурецетама в дозе 200 мг в сутки. Длительность эффекта сохранялась в течение одного месяца после окончания курса терапии. Фонтурецетам продемонстрировал хорошую переносимость (частота НЯ составила 5,5%) и положительное влияние на эмоциональный фон, сон, а также когнитивные функции пациентов. Согласно результатам наблюдательной клинической программы, на фоне лечения препаратом Актитропил® статистически значимо уменьшилась степень тревоги и депрессии. Так, при оценке по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) доля пациентов с субклинической и клинически выраженной тревогой снизилась с 67,5 до

Дэглинорм¹ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ СЕМАГЛУТИДА ОТ КОМПАНИИ ФАРМСТАНДАРТ

- КОНТРОЛЬ ЗА УРОВНЕМ ГЛИКЕМИИ**
ДО 79% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГАЮТ ЦЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА (HbA1c <7%)
- БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА В-КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
СПОСОБУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ В-КЛЕТОК
- НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИЙ**
ГЛЮКОЗОЗАВИСИМАЯ СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА
- СНИЖАЕТ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ***



УДОБНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ
1 РАЗ В НЕДЕЛЮ, ЧТО ПОВЫШАЕТ КОМПЛЯНТНОСТЬ

*Большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда (ИМ) без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода. 1. ГРГС МЗ РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Даглинорм.

Комбилипен[®] КОМПЛЕКС НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ В ЛЕЧЕБНЫХ ДОЗИРОВКАХ

- В1** В ФОРМЕ БЕНФОТИАМИНА В СОСТАВЕ КОМБИЛИПЕН ТАБС ОБЛАДАЕТ ПРАКТИЧЕСКИ 100% БИОДОСТУПНОСТЬЮ¹
- В6** В ОПТИМАЛЬНОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЕ 300МГ ОКАЗЫВАЕТ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ БЕЗ РИСКА РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ²
- В12** ОБЛАДАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ И УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГИХ ВИТАМИНОВ (В1 И В6)³
- СИНЕРГИЗМ ТРЕХ ВИТАМИНОВ**

СТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ²



1. ГРГС МЗ РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен, Комбилипен Табс. 2. Купес В. С. Клиническая фармакология. Ул. М. БУСЛАП МЕДИЦИНА. 1999. 228 с. 3. Ташкин И. Ю., Давыденко С. А. О нейротропных витаминах и синергиче звитаминс. В: 80 и В3. Российский журнал гериатрии. 2022; 25(1): 66-67.

АКТИТРОПИЛ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭНЕРГИИ И СНИЖЕНИЮ МАССЫ ТЕЛА¹⁻³

- ОБЛАДАЕТ АНОРЕКСИГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ; СПОСОБУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ ЧУВСТВА ГОЛОДА, ПРЕПЯТСТВУЕТ ПОВТОРНОМУ НАБОРУ ВЕСА^{1,2}**
- ВЛИЯЕТ НА ЛИПОГЕНЕЗ; СПОСОБУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ НАКОПЛЕНИЯ ЖИРА В КЛЕТКАХ³**
- МИНИМАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ¹**



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актитропил. ПОКАЗАН ПРИ АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ. 2. Путилина М. В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейротропологии в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. Неврологический журнал, 2022; 1: 72-76. 3. Бурикова Е. В. Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии. Conelium Medicum. 2024; 26(7): 481-489.

РЕКЛАМА
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



5,0%, с депрессией – с 62,5 до 7,5% (рис. 3).

Препарат Актитропил® (фонтурацетам) характеризуется многофакторным механизмом действия при ожирении. Он оказывает анорексигенный, метаболический, анксиолитический и антиастенический эффекты.

С помощью препарата Актитропил® можно осуществить три активных шага к трансформации образа жизни пациентов.

Шаг 1. Преодоление астении. Препарат на 30% снижает выраженность астении, а также уменьшает выраженность тревоги и депрессии.

Шаг 2. Повышение физической активности. Препарат повышает энергетический потенциал организма с первого дня приема без истощения ресурсов.

Шаг 3. Снижение аппетита и нормализация пищевого поведения. В сочетании с гипокалорийной диетой препарат способствует снижению массы тела в среднем на 5–6% после двух месяцев терапии.

Препарат Актитропил® действует уже с первого дня применения и характеризуется минимальным взаимодействием с другими лекарственными средствами. Рекомендуемая схема приема препарата Актитропил® для больных с ожирением: 200 мг (две таблетки) один раз в день (утром), продолжительность курса – от двух месяцев.

Докладчик также обратила внимание на то, что важным компонентом послеоперационного ведения пациентов считается витаминная поддержка с использованием специализированных поливитаминов, препаратов кальция, витамина D, витамина B₁₂ и сульфата железа. Накопленный клинический опыт показывает, что наиболее частыми дефицитами являются недостаток белка и железа, а также витаминов группы B, что ассоциировано с развитием полинейропатии.

По мнению эксперта, положительное воздействие на нервные волокна оказывает комбинированный поливитаминный препарат

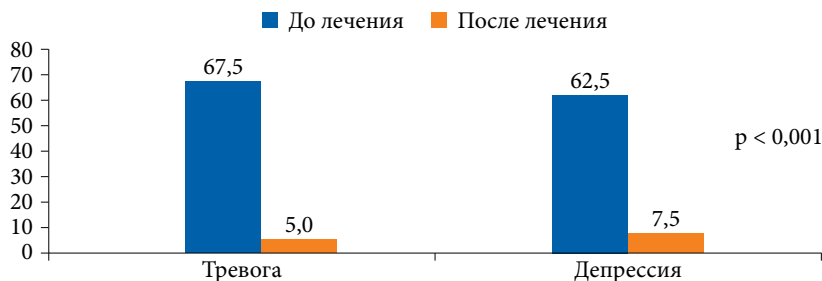


Рис. 3. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS на фоне терапии препаратом Актитропил®, %

Комбилипен® В одной ампуле (2 мл)	Комбилипен® табс В одной таблетке
<ul style="list-style-type: none"> В₁ – тиамина гидрохлорид 100 мг В₆ – пиридоксина гидрохлорид 100 мг В₁₂ – цианокобаламин 1 мг L – лидокаина гидрохлорид 20 мг 	<ul style="list-style-type: none"> В₁ – тиамина гидрохлорид 100 мг (бенфотиамин) В₆ – пиридоксина гидрохлорид 100 мг В₁₂ – цианокобаламин 2 мкг

Рис. 4. Состав поливитаминных препаратов Комбилипен® и Комбилипен® табс (ГК «Фармстандарт», Россия)

Комбилипен® (ГК «Фармстандарт», Россия), содержащий витамины группы В (рис. 4).

Приоритетной считается ступенчатая схема применения лечебного комплекса витаминов группы В, предполагающая переход с парентеральной формы на таблетированную для получения полного курса лечения. Комбилипен® выпускается в форме раствора для внутримышечного введения. В одной ампуле (2 мл) препарата содержатся лекарственные дозы витаминов: тиамина гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 1 мг, а также лидокаина гидрохлорида 20 мг, который уменьшает болезненность инъекций. Комбилипен® показан к применению при моно- и полинейропатии различного генеза, дорсалгии, люмбоишалгии, плексопатии, корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника. Инъекционная форма лечебного комплекса витаминов обеспечивает быстрое насыщение лекарственным средством. Рекомендуется вводить препарат по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение пяти – десяти дней с переходом в дальнейшем на пероральный прием.

Для перорального применения предназначен лекарственный препарат Комбилипен® табс. В состав одной таблетки поливитаминного комплекса Комбилипен® табс входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 2 мкг. Бенфотиамин представляет собой жирорастворимую форму тиамина (витамина В₁) и по фармакокинетическим свойствам значительно превосходит другие липофильные производные тиамина, что обеспечивает более длительную лечебную концентрацию в тканях организма. Показаниями к применению комплекса Комбилипен® табс являются невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника, полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная). Таблетированная форма – Комбилипен® табс – обеспечивает нарастание терапевтического эффекта, что способствует регенерации поврежденного нервного волокна. В конце своего выступления докладчик еще раз подчеркнула важность интегративного подхода для достижения лучшего результата при лечении коморбидного пациента с СД 2 типа и ожирением. 🌐



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

Реклама



Новая траектория движения в управлении сахарным диабетом 1 типа

В рамках XXII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Детская эндокринология XXI века: достижения и перспективы развития» 25 апреля 2026 г. состоялся симпозиум «Новая траектория движения в управлении сахарным диабетом 1 типа», собравший ведущих специалистов в области детской эндокринологии. Председателем симпозиума выступила главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России, научный руководитель Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. акад. И.И. Дедова Минздрава России, академик РАН, профессор Валентина Александровна ПЕТЕРКОВА. В ходе дискуссии эксперты обсудили актуальные вопросы ранней диагностики сахарного диабета 1 типа у детей.

Лабиринт сахарного диабета 1 типа – трудный путь к достижению цели

Как отметила д.м.н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Елена Борисовна БАШНИНА, в последние годы заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) приобрела глобальный масштаб. В мире насчитывается 9,5 млн лиц с СД1. Россия входит в десятку стран с наибольшей распространенностью СД1, занимая седьмое место по числу пациентов всех возрастов и шестое – по числу пациентов детского возраста¹.

Анализ данных российского регистра 2024 г. свидетельствует о ежегодном приросте заболеваемости СД1 среди детского населения в среднем на 5%².

На примере Северо-Западного федерального округа докладчик про-

демонстрировала существенные различия в динамике заболеваемости СД1 среди детей из разных субъектов. В то время как общая тенденция по региону характеризуется увеличением числа новых случаев приблизительно на 5%, в Ленинградской области и Республике Карелия в период 2023–2025 гг. отмечен нулевой прирост. «В динамике заболеваемости СД1 у детей немаловажную роль могут играть экологические факторы и наличие крупных промышленных предприятий», – подчеркнула эксперт.

При манифестации СД1 высока частота развития диабетического кетоацидоза (ДКА). Однако ДКА – потенциально предотвратимое осложнение СД1, в том числе благодаря своевременной диагностике патологии³.

Согласно данным систематического обзора Международного общества диабета у детей и подростков (International Society for

Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD), охватившего 65 исследований и более 29 тыс. детей, в 2020 и 2021 гг. по сравнению с предыдущими периодами распространенность ДКА на момент диагностики СД1 значительно выросла⁴.

Далее профессор Е.Б. Башнина привела данные по Санкт-Петербургу, где кетоацидоз при манифестации СД1 регистрируется в 65,4% случаев. На этом фоне исключением является Республика Карелия, где доля ДКА в дебюте заболевания составляет всего 28,3%. Этот феномен можно объяснить тем, что Республика Карелия одной из первых в регионе начала внедрять программы ранней диагностики СД и успешно работает в этом направлении последние три года. Следствием такого подхода стало и резкое снижение числа детей, поступающих в реанимацию при дебюте СД1. В Карелии этот показатель не превышает 13%, тогда как в соседней Вологодской области достигает 61%.

¹ Dashboard – Type 1 Diabetes Index. URL: <https://t1index.shinyapps.io/dashboard/> (дата обращения: 25.05.2026).

² Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. Проблемы эндокринологии. 2024; 70 (5): 76–83.

³ Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr. Diabetes*. 2022; 23 (7): 835–856.

⁴ Birkebaek N.H., Kamrath C., Grimsmann J.M., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (11): 786–794.



XXII Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов «Детская эндокринология XXI века: достижения и перспективы развития»

Анализ данных показал, что в первые несколько лет после манифестации СД1 в 25,5% случаев причиной повторных госпитализаций является ДКА, в 62,8% – неконтролируемая гипергликемия, в 11,7% случаев – тяжелая гипогликемия.

Более того, получены убедительные доказательства негативно-го влияния ДКА в дебюте СД1 на контроль гликемии в течение следующих 15 лет⁵.

Завершая выступление, профессор Е.Б. Башнина подчеркнула, что наличие ДКА на момент установления диагноза – прямое следствие поздней диагностики СД1. Она отметила необходимость смены парадигмы в управлении СД1. Традиционная модель, построенная на симптоматическом лечении, когда диагностика происходит в экстренных условиях, а терапия сводится к немедленной и пожизненной инсулинотерапии,

даже при использовании современных технологий мониторинга сопряжена с постоянным дискомфортом и стрессом для пациента. Альтернативой является проактивное управление, когда лечение начинается на доклинической стадии. Раннее выявление доклинических стадий СД1 и последующее наблюдение снижают риск развития ДКА и, как следствие, позволяют сохранить остаточную функцию β -клеток.

Разводные мосты ранней диагностики сахарного диабета 1 типа: когда время имеет значение

Профессор РАН, д.м.н., заведующий отделом сахарного диабета у детей Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) эндокринологии им. акад. И.И. Дедова Минздрава России Дмитрий Никитич ЛАПТЕВ в начале своего доклада отметил, что СД1 – прогрессирующее состояние, у которого на сегодняшний день выделены три четкие стадии на основании наличия аутоантител к островковым клеткам и степени нарушения углеводного обмена. Первая стадия характеризуется наличием признаков β -клеточного аутоиммунного процесса, определяемого по наличию двух или более аутоантител. На второй стадии к наличию аутоантител присоединяются нарушения углеводного обмена (дисгликемия). Третья стадия представляет собой клиническую манифестацию СД1 с характерным уровнем гликемии и классической клинической картиной и требует назначения инсулинотерапии.

Анализ на аутоантитела позволяет не только установить диагноз на доклинической стадии, но и провести стратификацию риска

в отношении быстрого прогрессирования состояния до клинической стадии. Так, аутоантитела к IA-2A ассоциированы со значительно более высокой скоростью прогрессирования, что, очевидно, отражает более существенное повреждение β -клеток.

За последние годы было опубликовано несколько международных документов и рекомендаций, посвященных доклинической диагностике, скринингу СД1 и, что не менее важно, мониторингу лиц с выявленными антителами. В клинических рекомендациях ISPAD 2024 г. подчеркивается важность раннего скрининга СД1. Кроме того, в них отмечено, что лица с множественными аутоантителами более не рассматриваются как пациенты с риском развития заболевания, а трактуются как пациенты с доклиническим СД1⁶.

В российских клинических рекомендациях 2025 г. отражены мировые тенденции в диагностике и лечении СД1 у детей. В документе представлены критерии стадийности СД1, даны указания по проведению доклинической диагностики с определением аутоантител,

при этом с фокусом на группу повышенного риска – детей из семей, в которых уже есть больной СД1. Согласно российским клиническим рекомендациям, при обнаружении множественных аутоантител необходимо проводить оценку метаболического статуса (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c)) для фактического определения стадии СД1⁷.

Профессор Д.Н. Лаптев обратил внимание на то, что сегодня программы скрининга СД1 выходят за рамки сугубо научных проектов. В ряде стран внедрены национальные программы, согласно которым обследуются все дети определенного возраста.

Далее эксперт представил российскую программу по исследованию риска развития аутоиммунного сахарного диабета у родственников людей с СД1 на базе Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. акад. И.И. Дедова Минздрава России.

Первые результаты, основанные на анализе данных 2069 детей из 46 субъектов РФ, оказались крайне показательными. Частота выявления одного аутоантитела составила около 1%, тогда как частота выявления множественных аутоантител (доклинической стадии диабета) – 2,9%. При этом

⁵ Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017; 40 (9): 1249–1255.

⁶ Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm. Res. Paediatr.* 2024; 97 (6): 529–545.

⁷ Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 1 типа у детей, 2025.



была установлена важная закономерность. При первичном обнаружении множественных аутоантител повторное тестирование подтверждало результат во всех случаях, тогда как единичные аутоантитела при перепроверке чаще всего не подтверждались. Это убедительно демонстрирует важность обязательной проверки результатов скрининга.

Кроме того, у большей части детей диагностирована первая стадия СД1, то есть нормогликемия, у меньшей – вторая стадия (дисгликемия), что подчеркивает необходимость длительного мониторинга.

Важной составляющей системы ранней диагностики СД1 является создание регистров. Дети с выявленными аутоантителами нуждаются в длительном наблюдении, а регистры позволяют не только вести этих пациентов, но и проводить аналитическую работу и стратегическое планирование. За рубежом существуют успешные примеры этого, в частности европейский регистр детей и взрослых

с аутоантителами к островковым клеткам с доклинической стадией СД1.

К преимуществам выявления лиц с СД1 на доклинических стадиях относят снижение риска развития ДКА при манифестации заболевания, снижение риска госпитализаций, возможность подготовить семью к постановке диагноза и началу инсулинотерапии.

Как отметил эксперт, на сегодняшний день нет терапии, способной полностью остановить аутоиммунный процесс при СД1. Однако даже возможность замедлить его и отложить на годы назначение инсулина имеет огромное значение для долгосрочного прогноза. Накопленные данные свидетельствуют о чрезвычайно высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранним дебютом диабета. Именно сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти этих больных. Следовательно, каждый год, на который удается отсрочить клиническую

манифестацию и начало инсулинотерапии, потенциально снижает данный риск. У детей с более поздним дебютом СД1 ожидаемая продолжительность жизни на пять – восемь лет больше, чем у детей с более ранним дебютом заболевания⁸.

Профессор Д.Н. Лаптев напомнил, что в 2025 г. Нобелевская премия по физиологии или медицине была присуждена группе ученых из США и Японии за новаторские открытия в области изучения периферической иммунной толерантности, которая предотвращает повреждение организма собственной иммунной системой. Их исследования заложили основу для разработки новых препаратов и технологий, направленных на лечение рака и аутоиммунных заболеваний, включая СД1.

В заключение профессор Д.Н. Лаптев отметил, что внедрение скрининговых программ и ведение детей с СД1 на доклинических стадиях способствует улучшению прогноза и качества их жизни.

Архитектура аутоиммунитета при сахарном диабете 1 типа: стратегии сохранения β-клеток

По словам доцента кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова Минздрава России, к.м.н. Елены Витальевны ТИТОВИЧ, архитектура как искусство проектирования применительно к аутоиммунитету означает умение прогнозировать и, возможно, влиять на течение СД1.

Несмотря на прогресс в лечении СД1, его бремя остается довольно значительным. Согласно результатам исследований последних лет, непрерывное мониторирование глюкозы проводят 94% пациентов, инсулиновые помпы используют до 52%, из них 20% на замкнутом контуре. Эксплуатация этих систем требует от больных немалых интеллектуальных усилий и принятия множества решений, что парадок-

сальным образом может не только улучшить, но и ухудшить качество их жизни⁹.

Ситуация усугубляется поздней диагностикой. Так, 60–80% дебютов СД1 приходится на ДКА, когда остаточная функция β-клеток уже критически снижена. В результате целевого уровня HbA1c менее 7% достигают лишь 26–27% пациентов в Европе, 18,9% – на Ближнем Востоке. При этом около 43% пациентов с СД1 имеют уровень HbA1c выше 8%¹⁰.

В России уровни HbA1c менее 7,5% достигают только 25% подростков¹¹.

⁸ Sims E.K., Cuthbertson D., Herold K.C., Sosenko J.M. The deterrence of rapid metabolic decline within 3 months after teplizumab treatment in individuals at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2021; 70 (12): 2922–2931.

⁹ Tack C.J., Lincee G.J., Heeren B., et al. Glucose control, disease burden, and educational gaps in people with type 1 diabetes: exploratory study of an integrated mobile Diabetes App. *JMIR Diabetes*. 2018; 3 (4): e17.

¹⁰ Renard E., Ikegami H., Daher Vianna A.G., et al. The SAGE study: global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021; 37 (7): e3430.

¹¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (6): 392–402.



XXII Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов
«Детская эндокринология XXI века: достижения и перспективы развития»

Архитектура иммунитета при СД1 складывается из факторов генетической обусловленности, систем врожденного и адаптивного иммунитета, регуляторных механизмов.

По словам эксперта, в дебюте СД1 даже минимальная остаточная функция β -клеток может влиять на гликемический контроль и риск развития осложнений. Так, высокая или базовая остаточная секреция инсулина (уровень базального С-пептида более 0,6 нг/мл) у пациентов с СД1 ассоциирована с лучшим контролем глюкозы, более поздним развитием осложнений диабета и хорошим прогнозом. Установлено, что сохраняемая базальная секреция инсулина связана с четырехкратным снижением частоты случаев развития ретинопатии и альбуминурии¹².

Таким образом, даже при небольшой остаточной функции β -клеток выше вероятность достичь целевых уровней HbA1c, снизить риск развития тяжелых гипогликемий, ДКА и микрососудистых осложнений. Раннее выявление доклинических стадий СД1 и последующее наблюдение пациентов уменьшает риск развития ДКА и, как следствие, позволяет сохранить остаточную функцию β -клеток^{12,13}. Особое внимание Е.В. Титович уделила стратегиям раннего выявления СД1. Приоритетной группой для скрининга остаются родственники первой линии родства. Установлено, что у них риск развития СД1 в 15 раз выше по сравнению с общей популяцией¹⁴.

Докладчик обозначила возможные популяции для скрининга доклинических стадий СД1. Среди них пациенты с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреозит, надпочечниковая недостаточность), дисгликемией, а также взрослые пациенты с впервые выявленным СД2, среди которых каждый десятый страдает СД1. В перспективе – проведение скрининга доклинических стадий СД1 в общей популяции¹⁵.

Анализ международных проспективных исследований показал, что сероконверсия аутоантител происходит в следующие возрастные окна: девять месяцев, полтора года и пять лет. Поэтому среди детей младшего возраста оптимальным признан скрининг в два года и шесть лет, а у детей более старшего возраста – в 10 и 14 лет. Доказано, что двукратный скрининг у детей и подростков с повышенным риском развития СД1 имеет более высокую чувствительность, чем однократный^{16,17}.

Далее Е.В. Титович привела пример из собственной клинической практики, демонстрирующий преимущества программного скрининга СД1 у детей. Мальчик, 13 лет, из семьи с отягощенным семейным анамнезом по СД1. С двух лет проходит ежегодный мониторинг уровня антител, глюкозы, HbA1c – в пределах нормы. В десять лет (апрель 2022 г.) впервые выявлены единичные антитела к IA-2A (более 400 Ед/мл). Уровень HbA1c – 5,1%. Через два года дополнительно определены антитела к GADA

(2000 Ед/мл), а на втором этапе скрининга – антитела к ZnT8. Уровень HbA1c – 5,8%.

В феврале 2025 г. уровень антител к IA-2A составил более 400 Ед/мл, к GADA – более 2000 Ед/мл, к ZnT8 – 691 нг/мл. Уровень HbA1c достиг 5,2%. При пробе с углеводным завтраком уровень глюкозы оказался равным 11 ммоль/л, что соответствовало второй стадии СД1.

При повторном скрининге, проведенном в апреле 2025 г., получены следующие результаты: антитела к IA-2A – более 400 Ед/мл, к GADA – более 250 Ед/мл, HbA1c – 5,2%. После пробы с углеводным завтраком уровень глюкозы достиг 10,3 ммоль/л. При этом отмечалось снижение уровня С-пептида (1,08 нг/мл), предвещающее переход СД1 в третью стадию.

Эффективность ранней диагностики СД1 подтверждена данными многочисленных исследований. Так, в исследовании DAISY показано, что проведение скрининга на наличие СД1 связано со значительно более низкими показателями HbA1c, частотой развития ДКА и необходимостью в госпитализации при постановке диагноза¹⁸.

В заключение эксперт представила результаты российского фармакоэкономического исследования, целью которого было моделирование социально-экономического бремени СД1 в различных группах пациентов. В группе детей пяти – девяти лет годовое бремя СД1 оценено в 131,4 млрд руб., при этом задержка прогрессирования заболевания на один год сокращала затраты

¹² Steffes M.W., Sibley S., Jackson M., Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 832–836.

¹³ Fuhri S., Snethlage C.M., McDonald T.J., Oram R.D., et al. Residual β -cell function is associated with longer time in range in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024; 47 (7): 1114–1121.

¹⁴ Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C., et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. *Diabetes*. 2022; 71 (4): 610–623.

¹⁵ Leichter S.B., Felton J.L., Geno Rasmussen C., et al. Establishing screening programs for presymptomatic type 1 diabetes: practical guidance for diabetes care providers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2025; 110 (8): 2371–2382.

¹⁶ Ghalwash M., Dunne J.L., Lundgren M., et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (8): 589–596.

¹⁷ Ghalwash M., Anand V., Lou O., et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2023; 7 (4): 261–268.

¹⁸ Barker J.M., Goehrig S.H., Barriga K., et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004; 27 (6): 1399–1404.



на 13%, на три года – на 37%, на пять лет – на 63%¹⁹.

Резюмируя вышесказанное, Е.В. Титович отметила, что ключевой стратегией в борьбе с СД1

является работа с архитектурой аутоиммунитета, прежде всего внедрение систем прогнозирования и максимально раннего медицинского вмешательства. Цель такого

подхода – изменить естественную траекторию развития заболевания еще на доклинических стадиях путем сохранения функционирующих β -клеток.

Важность мониторинга и обучения в построении экосистемы скрининга сахарного диабета 1 типа у детей

Заведующая эндокринологическим отделением Республиканской детской клинической больницы – филиала Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н. Елена Степановна ДЕМИНА акцентировала внимание на ключевых элементах эффективной экосистемы скрининга СД1 у детей, а именно на необходимости тщательного мониторинга метаболических показателей и всестороннего обучения пациентов, а также членов их семей.

Мониторинг уровня глюкозы и обучение необходимы всем детям, у которых были получены положительные результаты анализа на аутоантитела.

Принципиальное значение имеет количество обнаруженных аутоантител. При обнаружении одного аутоантитела ребенка относят к группе риска развития СД1 с необходимостью динамического наблюдения. Обнаружение двух и более аутоантител позволяет верифицировать диагноз СД1. Частота мониторинга зависит от динамики уровня аутоантител, метаболического статуса и возраста. Чем младше пациент, тем быстрее возможна клиническая манифестация третьей стадии СД1 и выше риск развития ДКА, что требует более интенсивного наблюдения²⁰.

Согласно рекомендациям ISPAD 2024 г., у детей в возрасте до трех лет с одним выявленным аутоантителом контроль должен осуществляться каждые шесть месяцев на протяжении трех лет. В отсутствие отрицательной динамики в следующие три года интервал между исследованиями может быть увеличен до одного года, после чего при стабильном состоянии частота их проведения снижается. Тем не менее таких пациентов необходимо продолжать наблюдать. У детей старше трех лет мониторинг проводят каждые 12 месяцев в течение трех лет⁶. При выявлении двух и более аутоантител, что соответствует диагнозу СД1, начинается этап активного обучения: членов семьи необходимо подготовить к встрече с заболеванием, научить измерять глюкозу и пользоваться системой непрерывного мониторинга. Следует предоставить письменные инструкции с указанием контактных данных для экстренной помощи при появлении симптомов СД1 и/или гипергликемии²⁰.

У пациентов систематически оценивают метаболический статус, по возможности проводят непрерывный мониторинг глюкозы, HbA1c, а также случайное измерение уровня глюкозы²⁰.

Родителей маленьких пациентов необходимо предупредить о сохранении риска развития СД1 даже при

наступлении серонегативности (исчезновении аутоантител) и обучить распознаванию первых симптомов заболевания.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что уровень стресса значительно снижается после прохождения пациентом и его родителями структурированного обучения, когда становятся понятны цели наблюдения и алгоритм действий. Более того, доказано, что депрессия у матерей, чьи дети прошли скрининг на наличие СД1, была менее выраженной и регрессировала быстрее, чем у матерей, детям которых диагноз устанавливался на клинической стадии^{21–23}.

По мнению эксперта, идеальным компонентом поддержки пациентов с СД1 и членов их семей является включение в мультидисциплинарную команду психологов, готовых помогать на всех этапах – от подтверждения риска прогрессирования до момента клинической манифестации и далее на всем протяжении заболевания.

Подводя итог, Е.С. Демина подчеркнула важность командной работы, начиная с врачей первичного звена – педиатров, которые должны выявлять детей из групп риска развития СД1. Сочетание регулярного мониторинга, непрерывного обучения и психологической поддержки способно создать полноценную экосистему скрининга, позволяющую детям с СД1 на доклинических стадиях и их родным жить полноценной жизнью. 🌟

¹⁹ Колбин А.С., Галстян Г.Р., Курылев А.А. и др. К вопросу о социально-экономическом бремени сахарного диабета 1 типа в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2025; 3: 46–61.

²⁰ Phillip M., Achenbach P., Addala A., et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024; 47 (8): 1276–1298.

²¹ Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W., et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch. Dis. Child*. 2022; 107 (9): 790–795.

²² Ziegler A.G., Kick K., Bonifacio E., et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020; 323 (4): 339–351.

²³ Smith L.B., Liu X., Johnson S.B., et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19 (5): 1025–1033.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников



Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



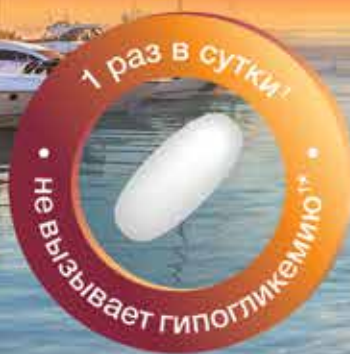


СИОФОР® Лонг

МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД 500, 750, 1000 мг¹

ТАБЛЕТКИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ*

ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТА^{1,2}



1. ОХЛП препарата Сioфор® Лонг 500/750/1000 мг таблетки с пролонгированным высвобождением

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова.

Вып. 11. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>

*при монотерапии

Базовая информация о препарате Сioфор® Лонг 500/750/1000 мг от 23.08.2024, таблетки с пролонгированным высвобождением

Показания к применению. Сioфор® Лонг показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: в качестве монотерапии и в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Сioфор® Лонг показан к применению в монотерапии предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **Режим дозирования и способ применения.** Доза препарата Сioфор® Лонг подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуется начать с приема препарата Сioфор® Лонг в дозах 500 мг или 750 мг 1 раз в сутки во время ужина. Через каждые 10–15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов изменения концентрации глюкозы в крови. Для пациентов, уже получающих лечение метформином, суточная доза препарата Сioфор® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на препарат Сioфор®. Максимальная рекомендованная доза препарата Сioфор® Лонг, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением – 4 таблетки в сутки (2000 мг). Максимальная рекомендованная доза препарата Сioфор® Лонг, 750 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением – 3 таблетки в сутки (2250 мг). Максимальная рекомендованная доза препарата Сioфор® Лонг, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением – 2 таблетки в сутки (2000 мг). Монотерапия при предиабете. Обычная доза препарата Сioфор® Лонг составляет 1000–1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ; диабетический ketoацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация, тяжелые инфекционные заболевания, шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; лактоацидоз (в т. ч. и в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе.

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



Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственных препаратах
Сioфор® Лонг 500/750/1000,
ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

РЕКЛАМА

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»,
Россия, 123112, г. Москва, Пресненская наб., 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>

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

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно

