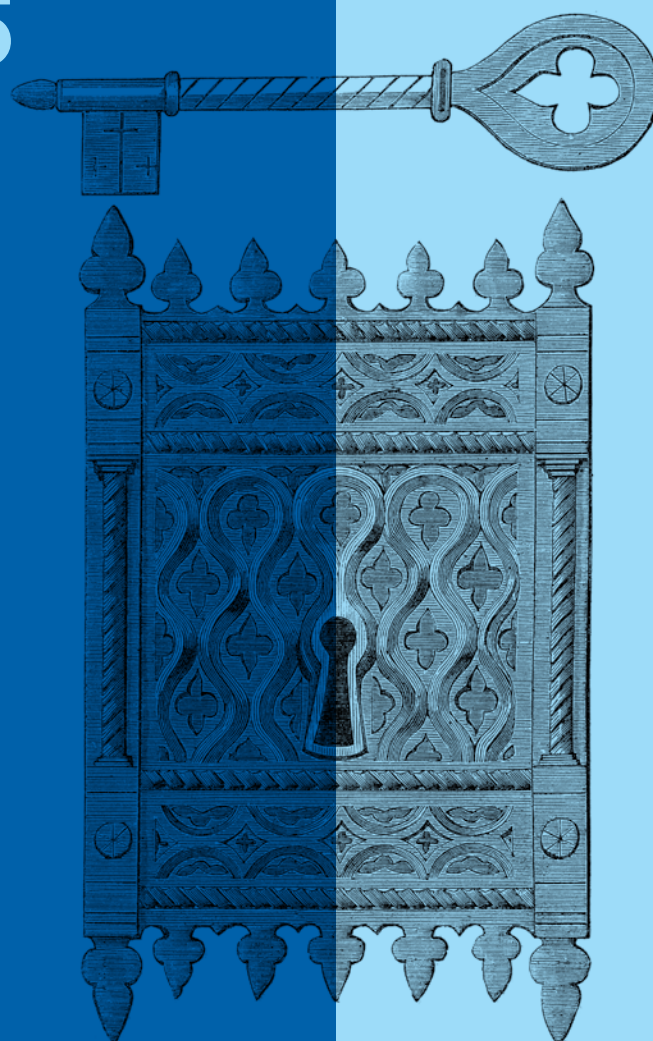


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **27** **ТОМ 21**
2025



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ № 4

Оценка эффективности
и безопасности
инсулина деглудек
у беременных
с сахарным диабетом
1 типа

18

Возможности сулодексида
у пациентов
с сосудистыми
осложнениями
сахарного диабета

38

Обоснованность
применения мельдония
при сосудистых
когнитивных нарушениях

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; возраст до 18 лет. **С осторожностью.** Нарушение функции почек, панкреатит. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Кселевия®; для снижения риска развития инсулин- или сульфонилиндуцированной гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить; если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательной реакции и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета; пожилые пациенты чаще склонны к развитию нарушения функции почек, соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы у пациентов с выраженным нарушением функции почек, при этом отсутствие риска на таблетке препарата Кселевия® и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования Кселевия® у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; в случае подозрения на буллезный пемфигид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. **Побочное действие.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинами (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: редко – тромбоцитопения; часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, кожный зуд; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5%, но частота которых была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость и диарея, сухость во рту. **Показания.** Препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформином в качестве стартовой терапии; в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины или в комбинации с метформином и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Реклама

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми / Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456. Дата последнего утверждения/пересмотра: 18.06.2024. Информация для специалистов здравоохранения.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

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

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1, 2}



Снижает когнитивные нарушения³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(002271)-(PF-RU) от 02.05.2023 (ЕАЭС), П N 016028/02 от 20.05.2009 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний.

Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат 500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения 100 мг/мл.

Показания к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность: умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Логина И. П., Калвиньш И. Я. Милдронат® в неврологии: обзор исследований. Рига, 2012. 2. Дамулин И. В., Кононенко Е. В., Антоненко Л. М., Коберская Н. Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости. 2008; 1: 26–30. 3. Хейло Т. С., Данилогорская Ю. А., Назаренко Г. Б., Гладышева Е. Г. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021; 8. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Реклама ©Grindeks, 2025

Grindex

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

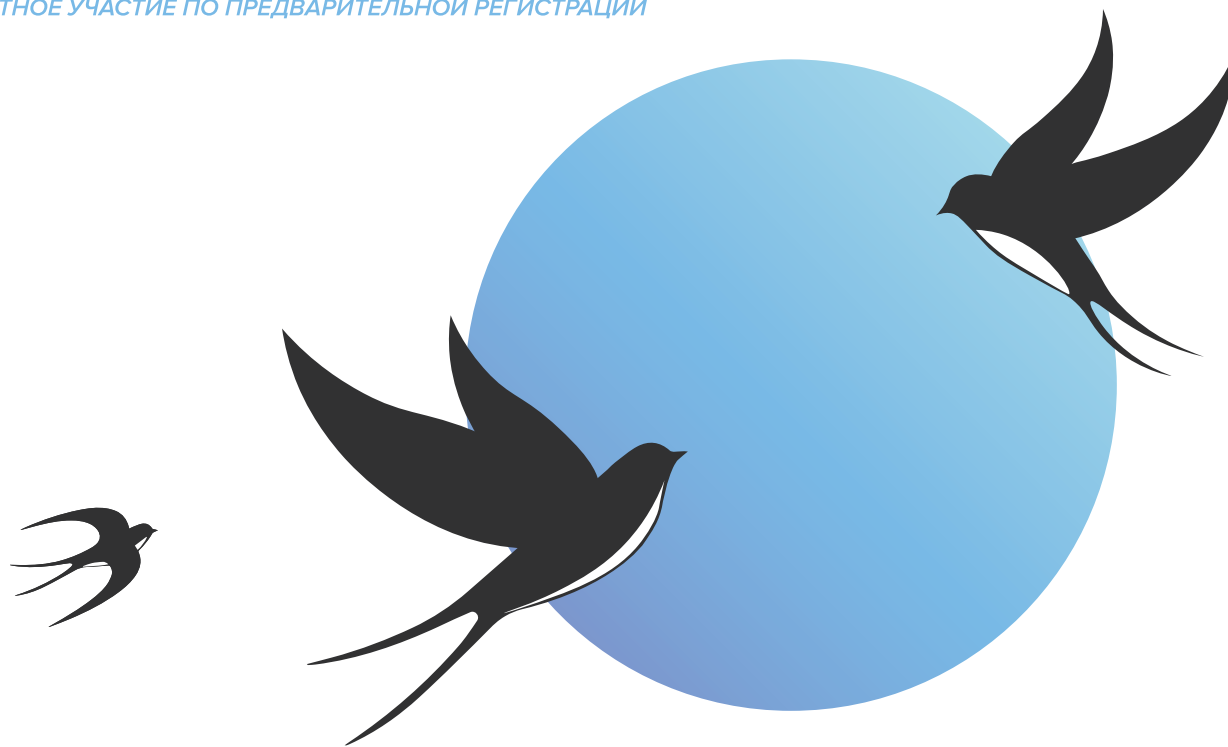
ОЖИРЕНИЕ

И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ:

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ ПО ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

ОСОЗНАННАЯ
ПЕРЕЗАГРУЗКА

9 – 11 октября 2025



- фундаментальные основы ожирения и метаболических нарушений;
- спорные вопросы биологии жировой клетки;
- лучшие клинические практики в лечении ожирения;
- медикаментозная терапия ожирения;
- роль диетологической службы в профилактике и лечении ожирения;
- репродуктивные нарушения при ожирении;
- персональный подход к реабилитации пациентов с ожирением;
- психологические и психиатрические аспекты ожирения: взаимосвязь ожирения и ментального здоровья, психосоциальные факторы ожирения;
- междисциплинарное взаимодействие сомнологов, эндокринологов, оториноларингологов, кардиологов и хирургов при нарушениях сна при эндокринных нарушениях (СОАС и других).

Программа предназначена для специалистов: эндокринологов, диетологов, терапевтов, кардиологов, хирургов, педиатров и детских эндокринологов, психологов и психиатров, сомнологов, а также для всех заинтересованных коллег.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМ. АКАДЕМИКА И.И. ДЕДОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
МОСКВА, УЛ. ДМИТРИЯ УЛЬЯНОВА, ДОМ 11

ОРГАНИЗАТОРЫ



РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
НА САЙТЕ: ENDOCRINCENTR.RU

Эффективная фармакотерапия. 2025. Том 21. № 27. Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

**Научный редактор направления
«Эндокринология»**
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2025. Volume 21. Issue 27. Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

**Scientific Editor
for 'Endocrinology'**
A.M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD

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

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, 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. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEY, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory 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)
Dmitry Yu. MAYCHUK, 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. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, 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, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,
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. ГАДЖИГОРОВА, 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
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИШЧУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ШЧЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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. ИСАКИН, 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)
Yelena 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)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

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

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

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, 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. GADZHIGOROVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMEDOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, 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. SKOROMETTS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
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. ФУРЦОВА

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, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

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. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА, Е. ПЕРВУШИНА

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

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.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. KAMENSKYKH, 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. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA, Ye. PERVUSHINA

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

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

Содержание

Клинические исследования

- Ф.А. НАСЫБУЛЛИНА, Г.Р. ВАГАПОВА, Р.Р. АШИМОВА,
А.Р. ХАФИЗОВ, Б.Ю. ПАШАЕВ
Изучение экспрессии β -аррестина 2 в качестве
прогностического маркера клинического течения
и послеоперационной ремиссии
пролактинсекретирующих аденом гипофиза 8
- Е.Г. ДЕРЯБИНА
Применение инсулина деглудек у беременных
с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике 18
- И.В. ГЛИНКИНА, А.В. ОДЕРИЙ, В.В. ФАДЕЕВ
Эффективность и безопасность инициации базальной
инсулинотерапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом
2 типа и множественными гериатрическими синдромами:
результаты наблюдательного исследования
в условиях реальной клинической практики 26
- С.А. МУСЛОВ, А.М. МКРТУМЯН, П.Ю. СУХОЧЕВ,
Л.З. ГУЧУКОВА, А.А. СОЛОДОВ, А.И. ЗАВЬЯЛОВА,
Ю.А. ВАСЮК
Влияние роста молодых людей на артериальное давление 34

Клиническая эффективность

- И.В. ГУРЬЕВА, О.В. СВЕТЛОВА
Клиническая эффективность сулодексида у пациентов
с сосудистыми осложнениями сахарного диабета 38

Обзор

- В.В. ЗАХАРОВ, О.О. МАРТЫНОВА
Нейропротективная терапия хронической ишемии мозга 50

Медицинский форум

- Мозаика ожирения сквозь призму мультидисциплинарности:
от полиморфизма симптомов к терапевтическим стратегиям.
Эксперты, к барьеру! 60

Contents

Clinical Studies

- F.A. NASYBULLINA, G.R. VAGAPOVA, R.R. ASHIMOVA,
A.R. KHAFIZOV, B.Yu. PASHAEV
Evaluation of β -Arrestin 2 Expression
as a Prognostic Marker of Clinical Course
and Postoperative Remission of Prolactin-Secreting
Pituitary Adenomas
- E.G. DERYABINA
Use of Insulin Degludec in Pregnant with Type 1 Diabetes Mellitus
in a Clinical Supplement Application
- I.V. GLINKINA, A.V. ODERIY, V.V. FADEEV
Efficacy and Safety of Initiation of Basal Insulin Therapy
in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
and Multiple Geriatric Syndromes:
the Results of an Observational Study
in Real Clinical Practice
- S.A. MUSLOV, A.M. MKRTUMYAN, P.Yu. SUKHOCHEV,
L.Z. GUCHUKOVA, A.A. SOLODOV, A.I. ZAVYALOVA,
Yu.A. VASYUK
Influence of Young People's Height on Blood Pressure

Clinical Efficacy

- I.V. GURIEVA, O.V. SVETLOVA
Clinical Efficacy of Sulodexide in Patients with Vascular
Complications of Diabetes Mellitus

Review

- V.V. ZAKHAROV, O.O. MARTYNOVA
Neuroprotective Therapy for Small Vessels Disease

Medical Forum

- Mosaic of Obesity Through the Prism of Multidisciplinary
Approach: from Polymorphism of Symptoms to Therapeutic
Strategies. Experts, to the Barrier!

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

600 мг ампулы

25 мг/мл 24 мл 5 шт

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Ослабляет проявления полинейропатии в виде парестезии, ощущения жжения, боли и онемения конечностей¹
- ❁ Улучшает функциональное состояние периферических нервных волокон при диабетической полинейропатии¹
- ❁ Оказывает нейротрофическое действие и улучшает метаболизм липидов¹



Ознакомьтесь с полной информацией по препарату Берлитион 600 мг ампулы, используя QR-код

¹. Общая характеристика лекарственного препарата Берлитион® 600, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Базовая информация о препарате Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) от 12.12.2024

Показания к применению: диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия у взрослых старше 18 лет.

Способ применения и дозы: препарат предназначен для инфузионного введения. Препарат Берлитион® 600 назначают внутривенно, капельно, в суточной дозе 600 мг (1 ампула). Курс лечения препаратом Берлитион® 600 составляет 2–4 недели. Перед применением содержимое 1 ампулы (24 мл) разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно, капельно, медленно, в течение не менее 30 минут. Из-за светочувствительности действующего вещества раствор для инфузий готовят непосредственно перед применением. Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света, например, с помощью алюминиевой фольги.

Противопоказания: гиперчувствительность к тиоктовой кислоте или к любому из вспомогательных веществ препарата (этилендиамин, вода для инъекций); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены); беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата).

Информация для специалистов здравоохранения. RU-BER-06-2024-v01-print. Одобрено: 23.12.2024.

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

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>. Отпускается по рецепту врача.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

² Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыхова, Казань

³ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

⁴ Казанский государственный медицинский университет

Изучение экспрессии β -аррестина 2 в качестве прогностического маркера клинического течения и послеоперационной ремиссии пролактинсекретирующих аденом гипофиза

Ф.А. Насыбуллина^{1, 2}, Г.Р. Вагапова, д.м.н., проф.^{1, 3}, Р.Р. Ашимова^{1, 3}, А.Р. Хафизов³, Б.Ю. Пашаев^{3, 4}

Адрес для переписки: Фарида Алимбековна Насыбуллина, nasybullinaf@mail.ru

Для цитирования: Насыбуллина Ф.А., Вагапова Г.Р., Ашимова Р.Р. и др. Изучение экспрессии β -аррестина 2 в качестве прогностического маркера клинического течения и послеоперационной ремиссии пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 8–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-8-16

До 15% первичных новообразований полости черепа приходится на аденомы гипофиза, 53% из которых составляют пролактинсекретирующие аденомы. Несмотря на доступность эффективной медикаментозной терапии, у 20% пациентов отмечается резистентность к агонистам дофаминовых рецепторов, что обусловлено сложными молекулярными механизмами, включая β -аррестин-зависимые сигнальные пути.

Цель исследования – оценить клинико-патологическую значимость экспрессии β -аррестина 2 (β -A2) в пролактиномах и его роль в прогнозировании ремиссии после хирургического лечения.

Материал и методы. Экспрессия β -A2 в послеоперационном материале удаленных пролактином определялась иммуногистохимическим методом с последующей количественной оценкой у 27 пациентов, перенесших эндоназальную эндоскопическую трансфеноидальную аденомэктомию. Клинически инвазивность пролактином оценивалась по классификациям J. Hardy (1973 г.) и E. Knosp (1993 г.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием корреляционного анализа, логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты. При неинвазивных пролактиномах (первая и вторая степени по классификации J. Hardy) наблюдалась более низкая экспрессия β -A2 по сравнению с инвазивными опухолями (третья и четвертая степени по классификации J. Hardy): медианы – 4,0 (3,5; 4,5) и 5,0 (4,0; 6,0) соответственно ($U = 51,000$; $p = 0,045$). Корреляционный анализ показал наличие положительной связи между повышением экспрессии β -A2 и увеличением степени инвазивности пролактином ($r = 0,398$; $p = 0,040$). У пациентов с полной послеоперационной ремиссией имел место более низкий уровень экспрессии β -A2 в пролактиномах, чем у пациентов, не достигших ремиссии после хирургического лечения: медианы – 4 (3; 4) и 5 (4; 6) соответственно ($p = 0,014$). Согласно результатам логистического регрессионного анализа, определение экспрессии β -A2 продемонстрировало хорошую прогностическую способность для оценки вероятности достижения послеоперационной ремиссии пролактином ($AUC = 0,775$). Оптимальный порог экспрессии – 4,0. При нем чувствительность метода составила 90,0%, специфичность – 56,2%.

Заключение. В настоящем исследовании установлена связь между повышением экспрессии β -A2 и увеличением степени инвазивности пролактинсекретирующих аденом гипофиза по классификации J. Hardy, а также продемонстрирована возможность использования β -A2 в качестве перспективного прогностического биомаркера вероятности достижения ремиссии пролактином после хирургического лечения. Уровни экспрессии β -A2 в ткани удаленной пролактиномы ниже 4,0 ассоциировались с более высокой вероятностью достижения полной послеоперационной ремиссии.

Ключевые слова: β -аррестин 2, пролактинома, инвазивность, резистентность к агонистам дофаминовых рецепторов, хирургическое лечение, ремиссия



Введение

Согласно данным аутопсии, частота встречаемости аденом гипофиза составляет 16,7% [1]. При этом на аденомы гипофиза приходится до 15% всех первичных опухолей мозга, 53% аденом являются пролактинсекретирующими [2]. Распространенность пролактином в среднем достигает 50 случаев на 100 тыс. взрослого населения, заболеваемость колеблется от трех до пяти новых случаев в год на 100 тыс. взрослого населения [3].

До настоящего времени проблема достижения полной ремиссии пролактином или устойчивого биохимического контроля гиперпролактинемии опухолевого генеза остается нерешенной, несмотря на существование таргетной медикаментозной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР). Сложившаяся ситуация может быть обусловлена, во-первых, одновременным наличием у пациента как гиперсекреции пролактина (ПРЛ) с соответствующими гормональными и метаболическими нарушениями, так и аденомы гипофиза, отвечающей всем критериям опухолевого процесса с характерной инвазивностью и агрессивностью, во-вторых, наличием доказанной генетической, клинической, биохимической и молекулярной гетерогенности пролактином.

Согласно данным разных исследователей, у 3,4–20,0% пациентов пролактиномы резистентны к терапии АДР [4–7]. В Российском регистре опухолей гипоталамо-гипофизарной области зарегистрированы до 20% случаев пролактином, сопровождающихся резистентностью к АДР, и в среднем 46% случаев рецидива заболевания после отмены медикаментозной терапии [8]. Систематический обзор 55 наблюдательных исследований, включавший 3564 пациента с пролактиномами (медиана возраста больных – 41 год, из них 70% женщин), показал, что ремиссия длительностью от 2 до 90 месяцев после завершения курса лечения АДР продолжительностью от 1 до 162 месяцев была отмечена в 32% случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 18–48). Из них на микропролактиномы приходилось 52% наблюдений (95% ДИ 44–59), на макропролактиномы – 28% (95% ДИ 4–61) [9]. После завершения первого курса терапии АДР гиперпролактинемия рецидивировала у 65% пациентов (95% ДИ 55–74), отвечавших всем критериям достижения ремиссии: нормализация уровня ПРЛ и уменьшение массы опухоли на 50% и более после приема АДР в течение двух лет [9]. В данной когорте после второго курса АДР повторный рецидив гиперпролактинемии наблюдался уже у 70,6%. При этом в 75% случаев рецидив произошел в течение первых 12 месяцев после отмены АДР. Следовательно, необходимо тщательное клиническое наблюдение таких пациентов, особенно в течение первого года после прекращения приема АДР [10].

В другом метаанализе, включавшем 809 пациентов с пролактиномами, установлено, что долгосрочная ремиссия была достигнута у 88% пациентов, перенесших хирургическое лечение, и 52% получавших АДР ($p = 0,001$). Частота долгосрочной ремиссии в группе хирургического лечения также была значительно

выше, чем в группе АДР, как при микропролактиномах, так и при макропролактиномах (91 против 60% ($p = 0,002$), 77 против 43% ($p = 0,003$)) [11].

Приведенные данные доказывают, что терапия АДР не может гарантировать длительную ремиссию пролактином у значительного количества пациентов. Это, в свою очередь, послужило причиной расширения показаний для хирургического лечения.

Согласно рекомендациям Гипофизарного общества (Pituitary Society) по лечению пролактином, хирургическая резекция микропролактином и хорошо отграниченных макропролактином (нулевая и первая степени по классификации Е. Knosp, Knosp 0–1), выполненная опытным нейрохирургом, обеспечивает высокие шансы на излечение, является экономически эффективной и позволяет избежать длительного лечения АДР. Именно поэтому хирургическое вмешательство опытного нейрохирурга должно обсуждаться наряду с назначением АДР в качестве варианта терапии первой линии [12]. В рекомендациях Итальянской ассоциации врачей-эндокринологов (Associazione Medici Endocrinologi) также подчеркивается, что медикаментозная терапия и хирургическое вмешательство могут рассматриваться как альтернативные методы первой линии лечения пациентов с неинвазивными, полностью резектабельными аденомами, секретирующими ПРЛ, независимо от их размеров (микро- или эндоселлярными макропролактиномами) [13]. Перечисленные рекомендации базировались на результатах работ, в которых изучались предикторы достижения послеоперационной ремиссии пролактином. Было показано, что частота наступления ремиссии коррелировала с объемом опухоли до оперативного лечения и была сопоставимой для микро- и интраселлярных макропролактином (89–95% для обоих случаев) [14]. Было также установлено, что вероятность наступления ремиссии коррелировала с уровнем ПРЛ до оперативного вмешательства. При микропролактиномах уровень ПРЛ, который ассоциировался с достижением ремиссии, в 92% наблюдений составлял ≤ 200 нг/мл [12, 15]. Было выявлено, что вероятность послеоперационной ремиссии зависела и от направления роста пролактином. Так, при интраселлярных микропролактиномах ремиссия наблюдалась в 87% случаев, суммарно при интраселлярных микро- и макропролактиномах – в 78%, при микропролактиномах, прилегающих к стенке кавернозного синуса (Knosp 0–2), – в 45%, при супраселлярных аденомах без хиазмального синдрома – в 59,4%, при супраселлярных аденомах с хиазмальным синдромом – в 13,5%, при неинвазивных макропролактиномах – в 70,4–95,0%, при инвазивных – в 23,5–25,0% случаев [16, 17]. Возможность полного хирургического удаления и достижения ремиссии зависит от степени инвазии пролактином в кавернозный синус. Лучшие результаты ожидаются для аденом Knosp 0–1, чем для аденом Knosp 2–4, и для аденом Knosp 0–2, чем для аденом Knosp 3–4 [13, 18]. Риск послеоперационного рецидива пролактином коррелирует с размерами и инвазивностью опухоли. При микропролактиномах он составлял 7,1%, при



интраселлярных микро- или макропролактиномах – 11,9%, при супраселлярных аденомах без хиазмального синдрома – 24,2%, при супраселлярных аденомах с хиазмальным синдромом – 33,3% [14]. Вероятность послеоперационного рецидива пролактином также ассоциируется с величиной индекса Ki-67. При значениях Ki-67 < 1% рецидив развился у 3,9% больных, от 1 до 3% – у 4%, > 3% – у 35,0%, > 5% – у 58,3% пациентов [19]. Предполагается, что развитие послеоперационных рецидивов наиболее вероятно при инвазивных макропролактиномах (Knosp 2–4) с индексом Ki-67 > 3% [12, 20]. Показано, что достижение наиболее низких концентраций ПРЛ в первые сутки после операции предполагает тотальное удаление опухоли и низкий риск рецидива [21]. При использовании нормального уровня ПРЛ в качестве критерия ремиссии/рецидива у пациентов с микропролактиномами показатели первичной послеоперационной ремиссии составляли 74,7%, рецидива – 18,2%, долгосрочного хирургического излечения – 61,1%. При макропролактиномах – 33,9, 22,8 и 26,2% соответственно [17].

В настоящее время прогноз послеоперационного течения пролактином базируется на клинко-патологической оценке размеров, направления роста и степени агрессивности опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также гистологического исследования, определении пролиферативного потенциала опухоли по величине индекса Ki-67, числу митозов более двух из десяти полей зрения и положительной реакции на p53 [12, 22]. Однако этого недостаточно для определения дальнейшей терапевтической тактики в соответствии с принципами прецизионной медицины, а именно персонализацией методов лечения на основе определения биомолекулярных и эпигенетических маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на проводимую терапию и предотвращать неблагоприятные исходы заболеваний.

В последнее время много усилий в области исследования аденом гипофиза было направлено на поиск новых молекулярных детерминант, биомаркеров, которые помимо экспрессии мембранных рецепторов могут определять вариабельность ответа опухоли на проводимую терапию. В этом отношении большой интерес представляют молекулы β-аррестинов (β-arrestins, β-A) – многофункциональных белков, играющих важную роль в регуляции рецепторов, связанных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR). В свою очередь, GPCR представляют собой большую группу мембранных рецепторов, обеспечивающих передачу внешних сигналов внутрь клетки через активацию G-белка и играющих ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов, включая гормональную регуляцию. Выделяют два основных типа β-аррестинов, которые широко изучены в биологии клеток и процессах передачи внутриклеточных сигналов: β-A1 и β-A2. Первоначально β-аррестины были идентифицированы как молекулы, участвующие в десенсibilизации GPCR путем предотвращения активации G-белка и способствующие эндоцитозу, а также убиквитинированию этих

рецепторов [23–25]. Кроме того, β-аррестины действуют как каркасные белки, которые организуют и активируют различные сигнальные комплексы, влияя на широкий спектр внутриклеточных процессов, таких как пролиферация, миграция, апоптоз и транскрипция [25–27]. Было показано, что β-аррестины участвуют как в канонических, так и в неканонических сигнальных путях, включая пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), которые имеют решающее значение в передаче клеточных сигналов в процессе раковой прогрессии [26, 27]. В частности, β-A2 задействован в регуляции роста раковой опухоли, инвазии и метастазирования. Он взаимодействует с многочисленными сигнальными молекулами и путями, такими как MAPK/ERK, Wnt/β-катенин и PI3K/Akt, которые играют ключевую роль в выживании и пролиферации раковых клеток [25, 26]. Помимо этого β-A2 может модулировать микроокружение опухоли и влиять на поведение раковых клеток, делая их потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства [28, 29]. Например, предполагается, что β-A2 играет роль в эндоцитозе и десенсibilизации рецепторов соматостатина 2 и может быть связан с чувствительностью к лигандам рецепторов соматостатина у пациентов с акромегалией [27, 30, 31].

Предполагается, что β-A2 в связи с участием в регуляции GPCR и модулировании пролиферации и выживаемости клеток способен влиять на развитие и прогрессирование пролактином, воздействуя на те же механизмы, что и при других видах опухолей [26, 31, 32].

Понимание роли β-A2 при пролактиномах может открыть новые терапевтические возможности контроля опухоли и ее гормональной секреции путем модулирования передачи сигналов GPCR через воздействие на пути, опосредованные β-A2. Этот подход аналогичен стратегиям при других видах рака, когда воздействие через β-A2-пути нацелено на повышение терапевтической эффективности [28, 29, 32, 33]. В связи с установленной вовлеченностью β-A2 в патогенез инвазивности и прогрессирование опухолей различного генеза предполагается, что изучение экспрессии этой молекулы перспективно в плане определения прогноза и выбора тактики послеоперационного ведения пролактином.

Материал и методы

Методом случайной выборки проспективно в исследование были включены 27 из 50 пациентов с ПРЛ-секретирующими аденомами гипофиза, которым в период с 2007 по 2024 г. в условиях ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр» высококвалифицированным хирургом (более 1000 операций на гипофизе) была выполнена эндоназальная эндоскопическая транссфеноидальная аденомэктомия (ЭЭТА).

Клинически инвазивность пролактином оценивали по классификациям J. Hardy (1973 г.) и E. Knosp (1993 г.).

По классификации J. Hardy пролактиномы подразделяются следующим образом [34]:



- первая степень – микроаденомы, менее 10 мм в диаметре, минимально изменяют рентгенологические характеристики турецкого седла;
- вторая степень – макроаденомы, более 10 мм в диаметре, увеличивают турецкое седло или распространяются супраселлярно, не вызывая его разрушения;
- третья степень – инвазивные аденомы, частично разрушают турецкое седло, имеют супраселлярное распространение;
- четвертая степень – инвазивные аденомы, разрушают костные структуры и распространяются в гипоталамус, а также в кавернозный синус.

Согласно классификации E. Knosp, степень инвазии пролактином в кавернозные синусы определяется по расположению латеральной части опухоли относительно кавернозного сегмента внутренней сонной артерии (ВСА). Классификация E. Knosp также предполагает четыре степени пролактиномы [35]:

- первая степень – область кавернозных синусов интактна, аденома не касается медиальной линии, распространяется до центра поперечного сечения ВСА (интеркаротидной линии);
- вторая степень – аденома распространяется за интеркаротидную линию, но не заходит за латеральную линию;
- третья степень – опухоль распространяется за латеральную линию;
- четвертая степень – опухоль полностью охватывает кавернозный сегмент ВСА.

По результатам ЭТА все участники исследования были разделены на две группы: пациенты, достигшие полной послеоперационной ремиссии, и пациенты без послеоперационной ремиссии, но достигшие биохимического контроля на фоне терапии АДР в послеоперационном периоде.

Ремиссия заболевания устанавливалась на основании констатации полного удаления аденомы, согласно данным МРТ, и сохранения нормального уровня ПРЛ в сыворотке крови во всех контрольных исследованиях (через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции). Биохимический контроль заболевания подразумевал достижение нормальных значений ПРЛ в сыворотке крови на фоне приема АДР у пациентов с наличием остаточного фрагмента опухоли в кавернозном синусе после оперативного вмешательства.

Показания к хирургическому лечению пролактином основывались на рекомендациях международного консенсуса Гипофизарного общества 2023 г. и проекта российских клинических рекомендаций по гиперпролактинемии 2023 г. [4, 12]. Оперативное лечение проводилось при констатации полной или частичной резистентности к АДР либо по сугубо хирургическим показаниям: апоплексия в строму опухоли и увеличение ее объема с проявлениями масс-эффекта, прогрессирование хиазмального синдрома вследствие продолжающегося роста опухоли на фоне медикаментозной терапии, реализовавшаяся назоливорея. Резистентность к АДР констатировалась в отсутствие нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови или соответствующего уменьшения объема (уменьшение

максимального диаметра на $\geq 30\%$) при лечении стандартными дозами АДР (бромокриптин в дозе 7,5–10,0 мг/сут или каберголин в дозе 2,0 мг/нед) как минимум в течение шести месяцев. Частичная резистентность к АДР устанавливалась в отсутствие уменьшения размера аденомы при нормализации уровня ПРЛ и наоборот [12].

Послеоперационный материал удаленной аденомы гистологически фиксировался в 10%-ном нейтральном забуференном формалине на 12–24 часов. После фиксации проводилась заливка материала в парафин (Labiko, Санкт-Петербург). Полученные парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, далее по результатам световой микроскопии отбирались фрагменты для последующего иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическое исследование не проводилось в образцах опухоли с наличием очагов кровоизлияний, микрокальцинатов или макроскопических признаков термического повреждения (электрокоагуляции). Для оценки экспрессии β -A2 использовали поликлональные антитела PAB994Hu01 к ARRB2 (человек) 0,5 мл (ООО «БЕЛКИАНТИТЕЛА», октябрь 2025 г.), разведение – 1:50. Все стекла были обработаны в соответствии с протоколом производителя и с помощью его решений для поиска. Иммунореактивность β -A2 определяли с помощью ручного подсчета доли положительных клеток в нескольких полях зрения. Интенсивность иммунохимической экспрессии классифицировалась следующим образом: отсутствие экспрессии – 0, умеренная/слабая экспрессия – 1, умеренная экспрессия – 2, сильная/интенсивная экспрессия – 3. Содержание меченых клеток оценивали как 0 для 0–5% клеток, как 1 для 6–10%, как 2 для 11–50%, как 3 для 51–80%, как 4 для > 80% клеток.

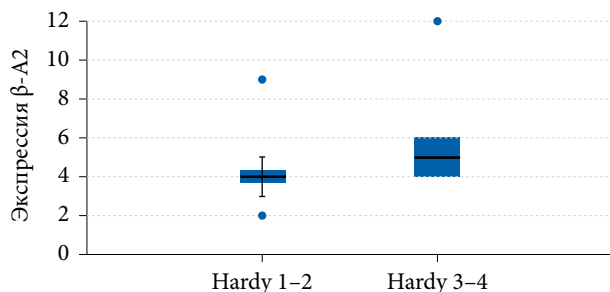
Итоговая оценка определялась по формуле: иммунохимическая экспрессия = интенсивность $\times$ процент меченых клеток. Результаты оценки ранжировались следующим образом: 0 – отрицательная экспрессия, 1–3 – слабая экспрессия, 4–6 – умеренная экспрессия, > 6 – сильная экспрессия.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0 и Python 3.13. Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего $\pm$ стандартное отклонение и медианы (1-й; 3-й квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением, медианы (1-й; 3-й квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению определялось с использованием теста Шапиро – Уилка. Кроме того, определяли коэффициент асимметрии. В качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента > 1,96. Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей применяли тест Манна – Уитни, для сравнения более двух групп – тест Краскела – Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве меры силы монотонной ассоциации двух количественных показателей использовали коэффициент

ранговой корреляции (r) Спирмена с соответствующим 95%-ным ДИ. Корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$. В качестве меры силы ассоциации между бинарным исходом и количественными предикторами оценивали отношение шансов с соответствующим 95%-ным ДИ с использованием однофакторных логистических регрессионных моделей. Пороговые

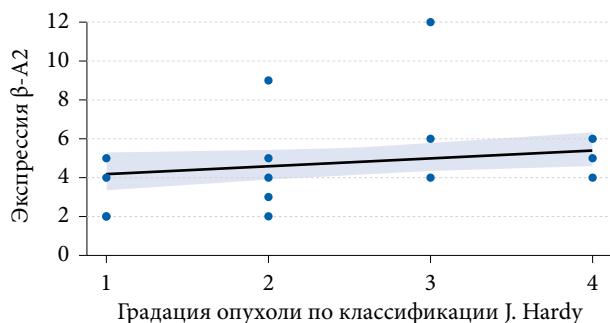
значения устанавливали путем нахождения максимума статистики J Youden's, определяющей оптимальную точку отсечения, при которой достигается наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью модели. Для построения графиков применяли пакеты R ggplot2 и dplyr.

В статье представлены результаты, достигшие статистической достоверности (p -value $< 0,05$).



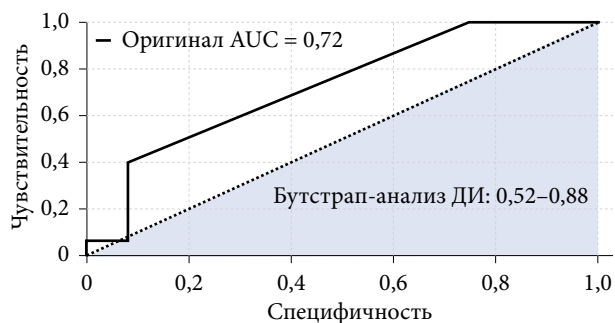
Примечание. Тест Манна – Уитни ($U = 51,000$; $p = 0,045$).

Рис. 1. Распределение экспрессии β -A2 в удаленных пролактинсекретирующих аденомах гипофиза в зависимости от степени опухолевого процесса по классификации J. Hardy



Примечание. Корреляционный анализ Спирмена ($r = 0,398$; $p = 0,040$).

Рис. 2. Связь между экспрессией β -A2 в удаленных пролактинсекретирующих аденомах гипофиза и степенью опухолевого процесса по классификации J. Hardy



Примечание. ROC-анализ ($AUC = 0,72$).

Рис. 3. ROC-кривая модели логистической регрессии на основе экспрессии β -A2 для различения высокой (Hardy 3–4) и низкой (Hardy 1–2) градации опухоли по классификации J. Hardy

Результаты

Из 27 пациентов с ПРЛ-секретирующими аденомами гипофиза, перенесших ЭЭТА, было 17 (63%) женщин и 10 (37%) мужчин. Средний возраст участников исследования составил $42,5 \pm 13,3$ года. Показания к оперативному лечению включали полную резистентность к АДР – 6 (22%) случаев, частичную резистентность к АДР – 4 (15%) случая, исключительно хирургические показания – 17 (63%) случаев.

В общей группе уровень β -A2 варьировался от 19 до 80%, средний уровень составил $48,6 \pm 15,5\%$, медианный уровень – 48 (36; 60)%. Экспрессия β -A2 в общей группе колебалась от 2 до 12, средний уровень экспрессии составил $4,8 \pm 1,9$, медианный уровень – 4 (2; 12). Статистически значимых различий в экспрессии β -A2 в зависимости от пола, возраста и показаний к оперативному лечению не выявлено. Так, в подгруппах пациентов с полной и частичной резистентностью к АДР экспрессия β -A2 составила $5,1 \pm 1,6$, в подгруппе больных с хирургическими показаниями к операции – $4,65 \pm 2,2$ ($p = 0,3$).

Была обнаружена не достигшая силы статистической значимости в связи с малочисленностью выборки тенденция к увеличению экспрессии β -A2 в пролактиномах в зависимости от их градации по классификации E. Knosp: нулевая – вторая степени – 4 (4; 5), третья и четвертая степени – 5 (4; 6) ($p = 0,87$). Экспрессия β -A2 в пролактиномах, ранжированных по классификации J. Hardy как пролактиномы первой и второй степени (Hardy 1–2), составила 4,0 (3,5; 4,5), как пролактиномы третьей и четвертой степени (Hardy 3–4) – 5 (4; 6). Сравнение уровня экспрессии β -A2 между неинвазивными (Hardy 1–2) и инвазивными (Hardy 3–4) пролактиномами с использованием U-критерия Манна – Уитни выявило статистически значимые различия ($U = 51,000$; $p = 0,045$) (рис. 1). Для определения связи между инвазивностью ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза и уровнем экспрессии β -A2 был проведен корреляционный анализ Спирмена, который показал наличие слабой, статистически значимой положительной связи увеличения экспрессии β -A2 с повышением градации опухоли по классификации J. Hardy ($r = 0,398$; $p = 0,040$) (рис. 2).

Для оценки способности модели логистической регрессии, использующей уровень экспрессии β -A2, отличать пациентов с инвазивными опухолями (Hardy 3–4) от пациентов с неинвазивными аденомами (Hardy 1–2) был проведен ROC-анализ. ROC-кривая продемонстрировала наличие умеренной дискриминационной способности исследуемой модели, что подтверждается значением площади под кривой (AUC), равным 0,72 (рис. 3).



Для оценки устойчивости полученной площади под ROC-кривой был проведен бутстрап-анализ с 1000 итераций, который позволил получить 95%-ный ДИ для AUC – 0,52–0,88. Поскольку нижняя граница 95%-ного ДИ бутстрап-анализа превышает 0,5, можно заключить, что уровни экспрессии β -A2 обладают статистически значимой дискриминационной способностью для разделения инвазивных (Hardy 3–4) и неинвазивных (Hardy 1–2) пролактином. Однако ширина ДИ 0,36 указывает на неопределенность в оценке AUC, что может быть связано с небольшим размером выборки. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что связь между уровнями экспрессии β -A2 и инвазивностью пролактинома (степенью опухолевого процесса по классификации J. Hardy) является статистически значимой, однако требует дальнейшего подтверждения на большей выборке. Полученные данные указывают на перспективность определения экспрессии β -A2 в послеоперационном материале в качестве маркера инвазивности ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза.

При сравнении уровня экспрессии β -A2 в пролактиномах у пациентов с разными клиническими исходами хирургического лечения – достигнута или не достигнута послеоперационная ремиссия (медианы 4 (3; 4) и 5 (4; 6) соответственно) – отмечено статистически значимое различие по критерию Манна – Уитни ($U = 36,00$; $p = 0,014$) (рис. 4). Более высокая экспрессия β -A2 была характерна для пациентов, не достигших полной послеоперационной ремиссии. Метод логистической регрессии позволил установить, что повышение экспрессии β -A2 на единицу ассоциировалось со снижением вероятности ремиссии в 4,5 раза (95% ДИ 4–6) (рис. 5).

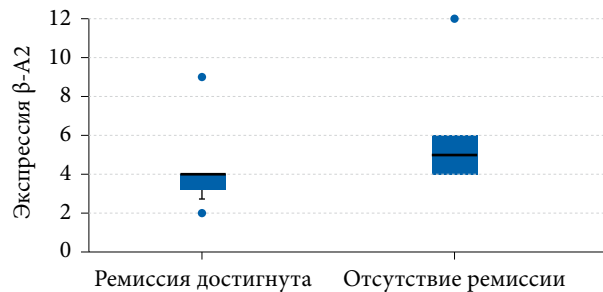
С целью оценки прогностической значимости экспрессии β -A2 в отношении достижения ремиссии пролактином после хирургического лечения были проведены логистическое регрессионное моделирование и ROC-анализ. Значение площади под ROC-кривой составило 0,775, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности исследуемого биомаркера. Оптимальный порог экспрессии β -A2, при котором достигалось максимальное суммарное значение чувствительности и специфичности, составил 4,0. При этом чувствительность прогноза ремиссии составляла 90,0%, специфичность – 56,2%.

Таким образом, уровень экспрессии β -A2 в удаленной пролактиноме, равный или превышающий 4,0, можно считать эффективным порогом для прогнозирования вероятности недостижения ремиссии опухоли после хирургического лечения (рис. 6).

Обсуждение

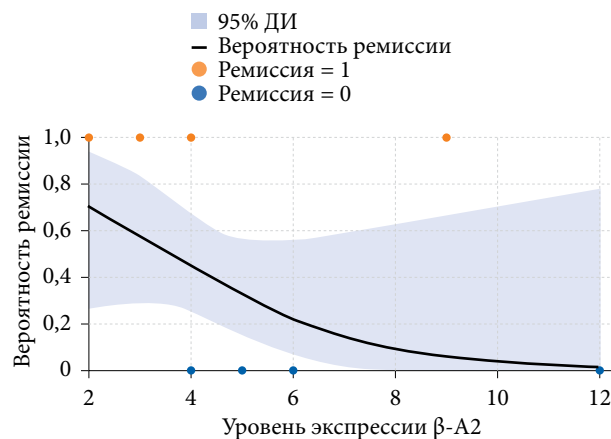
Целью данного исследования стала оценка клинико-патологической значимости экспрессии β -A2 в ПРЛ-секретирующих аденомах гипофиза и определение потенциальной роли β -A2 в прогнозировании послеоперационной ремиссии заболевания.

Нами проанализированы данные 27 пациентов, случайным образом отобранных из 50 пациентов,



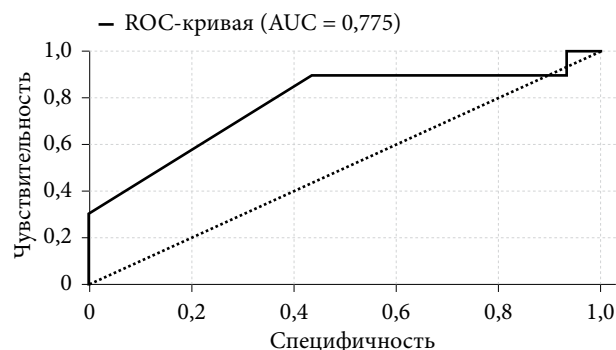
Примечание. Тест Манна – Уитни ($U = 36,00$; $p = 0,014$).

Рис. 4. Распределение экспрессии β -A2 в удаленных пролактинсекретирующих аденомах гипофиза в зависимости от исхода эндоназальной эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии



Примечание. Повышение экспрессии β -A2 на единицу связано со снижением вероятности послеоперационной ремиссии в 4,5 раза (95% ДИ 4–6).

Рис. 5. Вероятность достижения полной послеоперационной ремиссии в зависимости от уровня экспрессии β -A2 в удаленных пролактинсекретирующих аденомах гипофиза



Примечание. Логистическое регрессионное моделирование и ROC-анализ, ROC-анализ (AUC = 0,775), порог = 4,0, чувствительность – 90,0%, специфичность – 56,2%.

Рис. 6. Прогностическая значимость экспрессии β -A2 в удаленных пролактинсекретирующих аденомах гипофиза для оценки возможности достижения ремиссии пролактином после эндоназальной эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии



перенесших ЭЭТА, с последующей оценкой с помощью иммуногистохимического метода экспрессии β -A2 в ткани удаленной опухоли.

Инвазивность пролактином является одним из ключевых факторов, определяющих течение и вероятность достижения ремиссии заболевания [12, 14, 27]. В настоящее время инвазивность образований хиазмально-селлярной области в целом и пролактином в частности на дооперационном этапе может быть оценена с помощью лучевых методов (МРТ, рентгеновская компьютерная томография) по степени распространения опухоли в костные структуры и за пределы турецкого седла по классификациям J. Hardy (1973 г.) и E. Knosp (1993 г.) [34, 35]. Если расположение аденомы ограничено пределами турецкого седла (микро- или эндоселлярные макропролактиномы), однозначно судить о степени ее инвазивности не представляется возможным, поскольку в динамике опухоль малых размеров может в равной степени оказаться инвазивной или неинвазивной. Это делает актуальным изучение экспрессии молекулярных маркеров инвазивности в удаленной опухоли для прогнозирования дальнейшего клинического течения (рецидив/долгосрочная ремиссия) и выбора оптимальной тактики лечения, а также для динамического наблюдения в послеоперационном периоде. В контексте онкологических заболеваний β -A2 ассоциирован с инвазивным потенциалом и метастазированием, что показано в ряде исследований [23, 26, 28]. В связи с этим определение экспрессии β -A2 при пролактиномах представляется перспективным направлением исследований, поскольку может позволить спрогнозировать течение заболевания и его ответ на проводимое медикаментозное или оперативное лечение.

В нашей работе получена статистически значимая положительная корреляция между уровнем экспрессии β -A2 и инвазивностью пролактином, оцененной по классификации J. Hardy ($r = 0,398$; $p = 0,040$). Эти данные предполагают потенциальную вовлеченность β -A2 в процессы прогрессирования пролактином и позволяют использовать определение экспрессии β -A2 в послеоперационном материале для прогнозирования течения опухолевого процесса, особенно при невозможности радикального удаления аденомы, и решения вопроса о необходимости назначения лучевого лечения или медикаментозной антипролиферативной терапии в послеоперационном периоде. Важным результатом нашего исследования стало выявление статистически значимых различий в уровнях экспрессии β -A2 между пациентами, достигшими ремиссии после хирургического лечения (ЭЭТА), и пациентами без ремиссии, нуждавшимися в медикаментозной терапии в послеоперационном периоде ($U = 36,00$; $p = 0,014$). Для больных, достигших ремиссии, были характерны более низкие уровни экспрессии β -A2.

Логистическое регрессионное моделирование и ROC-анализ показали, что экспрессия β -A2 обладает хорошей дискриминационной способностью в прогнозировании послеоперационной ремиссии ($AUC = 0,775$), а оптимальный порог экспрессии,

равный 4,0, обеспечивает высокую чувствительность (90,0%) при умеренной специфичности (56,2%).

На основании полученных результатов можно предположить, что микро- или эндоселлярные макропролактиномы с достигнутой послеоперационной ремиссией, но демонстрирующие высокий уровень экспрессии β -A2, будут требовать более тщательного динамического послеоперационного наблюдения, чем опухоли с более низкой экспрессией β -A2.

Результаты нашего исследования в определенной мере согласуются с данными, представленными G. Di Muro и соавт. (2023 г.) [36]. Исследователи установили заинтересованность β -A2-пути в формировании резистентности пролактином к АДР. Было также показано, что селективная активация β -A2-зависимого сигнального пути рецепторов дофамина 2 с помощью селективного β -A2-смещенного АДР 2 (UNC9994) превосходит эффективность каберголина в снижении пролиферации клеток ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза. В опухолевых клетках гипофиза крыс, секретирующих ПРЛ, UNC9994 снижал пролиферацию клеток с большей эффективностью по сравнению с каберголином ($-40,2 \pm 20,4$ против $-21,0 \pm 10,9\%$; $p < 0,05$). Исследование демонстрирует, что активация β -A2-пути более эффективна в подавлении роста пролактином, чем классическая стимуляция рецепторов дофамина 2 [36]. Этот подход может оказаться потенциально эффективным в лечении пролактином, резистентных к АДР, когда активация β -A2-зависимого сигнального пути позволяет преодолеть механизм резистентности, связанный с нарушением G-белок-зависимого сигналинга.

Результаты исследования, проведенного G. Di Muro и соавт., являются дополнительным аргументом в пользу перспективности изучения экспрессии β -A2 в пролактиномах с точки зрения подбора лекарственной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, резистентных к АДР и не достигших хирургической ремиссии.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что определение экспрессии β -A2 в удаленных пролактиномах позволяет спрогнозировать клиническое течение заболевания после хирургического лечения, при этом независимо от исходных размеров аденомы. Поскольку экспрессия β -A2 более 4,0 потенциально ассоциирована с высоким риском рецидива, это будет требовать более тщательного динамического наблюдения независимо от того, что пациент будет соответствовать всем критериям ремиссии в раннем послеоперационном периоде.

Более того, комбинированное определение индекса Ki-67 и экспрессии β -A2 в удаленной аденоме в перспективе позволит персонифицировать выбор препарата для пациентов, резистентных к АДР (таргетная терапия селективным β -A2-смещенным АДР 2 (UNC9994), каберголином, темозоломидом), и определить показания к лучевой терапии.

Следует отметить, что данное исследование имеет ограничения – относительно небольшой размер выборки ($n = 27$), что снижает статистическую мощность анализа и возможность выявления более устойчивых связей.



Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований на более многочисленных когортах пациентов.

Выводы

В настоящем исследовании установлены связь между повышением экспрессии β -A2 и увеличением степени инвазивности пролактинсекретирующих аденом гипофиза, определяемой по классификации J. Hardy, а также возможность использования β -A2 в качестве

перспективного прогностического биомаркера достижения ремиссии пролактином после хирургического лечения. Уровни экспрессии β -A2 в ткани удаленной пролактиномы менее 4,0 ассоциируются с более высокой вероятностью достижения полной послеоперационной ремиссии. 

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке молодежного гранта Академии наук Республики Татарстан № 09-01-яГ, 2023 г.

Литература

- Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004; 101 (3): 613–619.
- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol*. 2021; 23 (12 Suppl. 2): iii1–iii105.
- Chanson P., Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 33 (2): 101290.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2023; 20 (2): 170–188.
- Molitch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2003; 6 (1): 19–27.
- Vroonen L., Jaffrain-Rea M.L., Petrossians P., et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 167 (5): 651–662.
- Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (2): 273–288.
- Федеральная служба государственной статистики. Росстат // <http://www.gks.ru> (дата обращения – 07.06.2019).
- Hu J., Zheng X., Zhang W., Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2015; 18 (5): 745–751.
- Vilar L., Albuquerque J.L., Gadelha P.S., et al. Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: is it worthwhile? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 6: 11.
- Ma Q., Su J., Li Y., et al. The chance of permanent cure for micro- and macroprolactinomas, medication or surgery? A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 636.
- Petersenn S., Fleseriu M., Casanueva F.F., et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society International Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2023; 19 (12): 722–740.
- Cozzi R., Giovanelli M., Minuto F., et al. Italian guidelines for the management of prolactinomas. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2023; 23 (12): 1459–1479.
- Honegger J., Buchfelder M., Schlaffer S.M., et al. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary*. 2019; 22 (6): 605–614.
- Lu J., Cai L., Wu Z., et al. Surgery and medical treatment in microprolactinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Endocrinol*. 2021; 2021: 9930059.
- Giese S., Nasi-Kordhishti I., Honegger J. Outcomes of transsphenoidal microsurgery for prolactinomas – a contemporary series of 162 cases. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2021; 129 (3): 163–171.
- Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev*. 2006; 27 (5): 485–534.
- Abou-Al-Shaar H., Mallela A.N., Patel A., et al. The role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas based on their invasiveness into the cavernous sinus. *Pituitary*. 2022; 25 (3): 508–519.
- Исмаилов Д.Б. Хирургическое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза: автореф. дис. ... канд. наук. М., 2021.
- Zielinski G., Ozdarski M., Maksymowicz M., et al. Prolactinomas: prognostic factors of early remission after transsphenoidal surgery. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 439.
- Andereggen L., Christ E. Predictors of favorable long-term outcomes in first-line surgery for microprolactinomas. *J. Neurooncol*. 2025; 172 (3): 613–623.
- Raverot G., Ilie M.D., Lasolle H., et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021; 17 (11): 671–684.
- Aamna B., Kumar D.A., Sahu R., et al. Deciphering the signaling mechanisms of β -arrestin 1 and β -arrestin 2 in regulation of cancer cell cycle and metastasis. *J. Cell. Physiol*. 2022; 237 (10): 3717–3733.
- Barsi-Rhyne B., Manglik A., von Zastrow M. Discrete GPCR-triggered endocytic modes enable β -arrestins to flexibly regulate cell signaling. *Elife*. 2022; 11: e81563.
- Smith J.S., Rajagopal S. The β -arrestins: multifunctional regulators of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem*. 2016; 291 (17): 8969–8977.



26. Song Q., Ji Q., Li Q. The role and mechanism of β -arrestins in cancer invasion and metastasis (review). *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (2): 631–639.
27. DeWire S.M., Ahn S., Lefkowitz R.J., Shenoy S.K. Beta-arrestins and cell signaling. *Annu. Rev. Physiol.* 2007; 69: 483–510.
28. Rosanò L., Bagnato A. New insights into the regulation of the actin cytoskeleton dynamics by GPCR/ β -arrestin in cancer invasion and metastasis. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2019; 346: 129–155.
29. Kallifatidis G., Smith D.K., Morera D.S., et al. β -Arrestins regulate stem cell-like phenotype and response to chemotherapy in bladder cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2019; 18 (4): 801–811.
30. Gatto F., Feelders R.A., Kros J.M., et al. β -Arrestin 1 and 2 and G-protein-coupled receptor kinase 2 expression in pituitary adenomas: role in the regulation of response to somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly. *Endocrinology.* 2013; 154 (12): 4715–4725.
31. Coelho M.C.A., Vasquez M.L., Wildemberg L.E., et al. Molecular evidence and clinical importance of β -arrestins expression in patients with acromegaly. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22 (4): 2110–2116.
32. Shukla A., Dwivedi-Agnihotri H. Structure and function of β -arrestins, their emerging role in breast cancer, and potential opportunities for therapeutic manipulation. *Adv. Cancer Res.* 2020; 145: 139–156.
33. Cismas S., Pasca S., Crudden C., et al. Competing engagement of β -arrestin isoforms balances IGF1R/p53 signaling and controls melanoma cell chemotherapeutic responsiveness. *Mol. Cancer Res.* 2023; 21 (12): 1288–1302.
34. Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors // *Diagnosis and treatment of pituitary tumors* / by ed. P.O. Kohler, G.T. Ross. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
35. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993; 33 (4): 610–617.
36. Di Muro G., Mangili F., Esposito E., et al. A β -arrestin 2-biased dopamine receptor type 2 (DRD2) agonist is more efficacious than cabergoline in reducing cell proliferation in PRL-secreting but not in non-functioning pituitary tumor cells. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (13): 3218.

Evaluation of β -Arrestin 2 Expression as a Prognostic Marker of Clinical Course and Postoperative Remission of Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas

F.A. Nasybullina^{1,2}, G.R. Vagapova, MD, PhD, Prof.^{1,3}, R.R. Ashimova^{1,3}, A.R. Khafizov³, B.Yu. Pashaev^{3,4}

¹ Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan

³ Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

⁴ Kazan State Medical University

Contact person: Farida A. Nasybullina, nasybullinaf@mail.ru

Pituitary adenomas account for up to 15% of all intracranial tumors, while a 53% of them are prolactin-secreting tumors. Despite the availability of effective medication, up to 20% of patients demonstrate resistency to dopamine receptor agonists, due to complex molecular mechanisms, including β -arrestin-dependent signaling pathways.

Objective – to evaluate the clinical and pathological significance of β -arrestin 2 (β -A2) expression in prolactinomas and its role in predicting remission after surgical treatment.

Material and methods. An expression of a β -A2 in the tumor tissue obtained from the postoperative material was determined by immunohistochemistry with subsequent quantitative assessment in 27 patients who underwent endonasal endoscopic transsphenoidal adenomectomy. Clinically prolactinoma invasiveness was assessed with regard to the classifications of J. Hardy (1973) and E. Knosp (1993). Statistical processing was performed using correlation analysis, logistic regression and ROC analysis.

Results. Less invasive prolactinomas (Hardy grades 1 and 2) demonstrated lower β -A2 expression compared to invasive tumors (Hardy grades 3 and 4): medians – 4.0 (3.5; 4.5) and 5.0 (4.0; 6.0) respectively ($U = 51.000$; $p = 0.045$). Correlation analysis showed a positive relationship between increased β -A2 expression and an increase in the degree of prolactinoma invasiveness ($r = 0.398$; $p = 0.040$). Patients with postoperative remission had a lower level of β -A2 expression comparing to those who did not achieve remission after transnasal surgery: medians 4 (3; 4) and 5 (4; 6), respectively ($p = 0.014$). Logistic regression analysis showed good prognostic ability of determining β -A2 expression to assess the probability of achieving complete postoperative remission of prolactinomas ($AUC = 0.775$). The optimal expression threshold was 4.0, with a 90.0% of sensitivity and 56.2% of specificity.

Conclusion. The present study established a relationship between increased β -A2 expression and an increased degree of invasiveness of prolactin-secreting pituitary adenomas according to the J. Hardy classification, and demonstrated the possibility of using β -A2 as a promising prognostic biomarker for the probability of achieving remission of prolactinomas after surgical treatment. β -A2 expression levels in the tissue of removed prolactinoma below 4.0 were associated with a higher probability of achieving complete postoperative remission.

Keywords: β -arrestin 2, prolactinoma, invasiveness, resistance to dopamine receptor agonists, surgical treatment, remission

 **24-26 сентября 2025**

 Центр международной торговли Москвы (ЦМТ),
Краснопресненская набережная, 12

22 тематических направления

- Демография и репродуктивное здоровье
- Современная прегравидарная подготовка
- Повышение доступности и качества оказания медицинской помощи женщинам и детям
- Инновационные направления в фетальной хирургии
- Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии

С актуальным списком
направлений
можно ознакомиться
на сайте

Реклама

В программе форума

- II Премия имени В.И. Кулакова «Навстречу жизни»
- VI Национальный конгресс с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии» ЛАБРИН'25
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии — сложные вопросы и пути их решения»
- Научно-практическая конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»
- XV Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Школа «Магнитно-резонансная томография. Трудный диагноз в акушерстве и гинекологии»

Организаторы



Министерство
здравоохранения
Российской Федерации



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России



Российское общество
акушеров-гинекологов



Лига акушеров
России



Конгресс-оператор
«СТО Конгресс»

Контакты

Сергей Хилов

+7 (929) 909-01-32

info@mother-and-child-forum.ru

Подробнее
на сайте

mother-and-child-forum.ru





Применение инсулина деглудек у беременных с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике

Е.Г. Дерябина, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Геннадьевна Дерябина, helen_mic@mail.ru

Для цитирования: Дерябина Е.Г. Применение инсулина деглудек у беременных с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-18-24

В настоящее время профили эффективности и безопасности инсулина деглудек хорошо изучены. Установлено, что инсулин деглудек обеспечивает плоские, устойчивые, беспиковые и предсказуемые концентрации инсулина с незначительной внутри- и межиндивидуальной вариабельностью. Однако данные о его применении во время беременности ограничены.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность инсулина деглудек по сравнению с таковыми инсулина детемир у беременных с сахарным диабетом 1 типа в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование в период 2023–2024 гг. с участием 53 беременных с сахарным диабетом 1 типа, которые с момента зачатия до родов получали инсулин деглудек ($n = 20$) или инсулин детемир ($n = 33$).

В качестве первичной конечной точки исследования выбран уровень HbA_{1c} перед родами, в качестве вторичных конечных точек – эффективность и безопасность для матери, а также исходы беременности.

Результаты. Исходные характеристики беременных были сопоставимы, однако средний уровень HbA_{1c} в начале беременности у применявших инсулин деглудек был выше, чем у получавших инсулин детемир, – $7,9 \pm 1,8$ против $7,2 \pm 1,6\%$ ($p = 0,77$). Использование обоих инсулинов во время беременности привело к снижению уровня HbA_{1c} , однако инсулин деглудек продемонстрировал более выраженное и стабильное снижение показателя после 24 недель беременности. Перед родами уровень HbA_{1c} в обеих группах оказался схожим – $6,0 \pm 0,8\%$ в группе инсулина деглудек и $6,3 \pm 0,5\%$ в группе инсулина детемир ($p = 0,79$). Частота эпизодов гипогликемии была одинаковой у женщин, применявших инсулины деглудек и детемир. Существенных различий в акушерских и неонатальных исходах между группами не обнаружено.

Заключение. Гликемический контроль и исходы беременности оказались сопоставимыми у женщин, получавших инсулин деглудек и инсулин детемир во время беременности. Прием инсулина деглудек, начатый до зачатия, может быть продолжен в период беременности и лактации.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, инсулин деглудек, инсулин детемир, исходы беременности, гликемический контроль, макросомия

Введение

Беременность при наличии сахарного диабета (СД) 1 типа сопряжена с повышенным риском развития осложнений как у матери, так и у ребенка [1]. Обязательным условием для снижения риска неблагоприятных исходов считается строгий контроль гликемии до зачатия и во время беременности, хотя гипогликемии у матери являются основным препятствием для достижения такого же уровня гликемии, как у здоровых беременных женщин [2]. Именно поэтому пациенткам

с СД 1 типа следует рекомендовать использовать режим инсулинотерапии, который позволял бы безопасно достигать целевых показателей глюкозы.

В 2013 г. появился аналог инсулина длительного действия второго поколения – инсулин деглудек. Это базальный инсулин длительного действия, которое, в частности, обусловлено образованием депо растворимых мультитексамерных цепей после подкожной инъекции. Применение деглудека один раз в день обеспечивает устойчивую концентрацию инсулина,



которая мало меняется от инъекции к инъекции. У небеременных пациенток с СД 1 типа, получавших лечение инсулином деглудек, наблюдался меньший риск возникновения гипогликемий, в том числе ночных, и более выраженное снижение уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с теми, кто применял инсулины гларгин и детемир [3–6]. Таким образом, стабильный гликемический профиль и более низкая частота гипогликемий, зафиксированные вне беременности, могут быть полезны и во время беременности. Результаты, полученные в ходе рандомизированного многоцентрового клинического исследования ЕХРЕСТ, подтвердили эффективность и безопасность инсулина деглудек как у беременных, так и у женщин, планирующих беременность [7, 8]. Изменение в инструкции инсулина деглудек, касающееся возможности его применения у беременных, было зарегистрировано 19 ноября 2022 г., у кормящих женщин – 28 марта 2025 г. [9]. Однако с учетом того, что период полувыведения инсулина деглудек составляет более 25 часов, а продолжительность его действия – более 42 часов [10], остаются опасения в отношении риска развития тяжелой гипогликемии у матери в первые несколько дней после родов из-за резкого снижения физиологической потребности в инсулине в данный период [11].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности инсулина деглудек по сравнению с таковыми инсулина детемир у беременных с СД 1 типа в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В период 2018–2024 гг. под нашим наблюдением находились 319 пациенток с СД 1 типа во время беременности и родов (рис. 1).

Набор участниц в проспективное когортное исследование был проведен в 2023 и 2024 гг.

Критерии включения в исследование:

- ✓ СД 1 типа длительностью один год и более;
- ✓ лечение инсулином детемир или деглудек;
- ✓ одноплодная беременность.

Критерии невключения:

- ✓ лечение другими базальными инсулинами;
- ✓ помповая инсулиноterapia.

Всего было отобрано 53 женщины, 20 из которых получали инсулин деглудек, 33 – инсулин детемир (см. рис. 1).

Первичной конечной точкой стал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) перед родами, вторичными конечными точками – эффективность и безопасность терапии для матери и новорожденного.

Все женщины комбинировали инсулин деглудек или инсулин детемир с аналогами инсулина ультракороткого действия.

Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации. Его проведение было одобрено комитетом по этике ФГБУ «Уральский научно-

исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 12.12.2022). Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам было рекомендовано осуществлять самоконтроль уровня глюкозы в плазме не менее семи раз в день (перед и через один или два часа после приема пищи, на ночь, а также в три часа утра) [2]. Целевыми показателями гликемии во время беременности являются следующие: натощак/перед едой/на ночь/ночью – 3,9–5,3 ммоль/л, через один час после еды – 6,1–7,8 ммоль/л, через два часа после еды – 5,6–6,7 ммоль/л [1, 2].

Коррекция дозы инсулина деглудек проводилась еженедельно на протяжении всего периода проведения исследования и основывалась на среднем трех значений глюкозы в крови, измеренной перед завтраком за два дня до титрации и в день титрации. Точно также проводилась коррекция дозы инсулина детемир у пациенток, получавших его один раз в день. У женщин, которые применяли инсулин детемир два раза в день, утреннюю его дозу корректировалась в соответствии со средним трех значений глюкозы в крови, измеренной перед основным ужином за три дня до титрации, а вечерняя доза – в соответствии со средним трех значений глюкозы в крови, измеренной перед завтраком за два дня до титрации и в день титрации [7, 12]. Целевая гликемия при титрации базального инсулина составляла 3,9–5,3 ммоль/л утром натощак и перед основным ужином [1]. При значениях глюкозы в крови 5,1–10,0, 10,1–15,0 или более 15,0 ммоль/л дозу базального инсулина увеличивали на 2, 4 или 6 ЕД соответственно. При уровне глюкозы в крови 3,0–3,9 или менее 3,0 ммоль/л дозу базального инсулина снижали на 2 или 4 ЕД соответственно [7, 12].

Гипогликемия определялась при значениях менее 3,9 ммоль/л [1]. Под тяжелой гипогликемией понималась гипогликемия с таким нарушением когнитивных функций, для купирования которого требуется помощь другого лица [1].

Для снижения риска развития гипогликемии при плановом оперативном родоразрешении накануне операции дозу инсулина длительного действия уменьшали на 50% и не использовали его в день операции [13]. Если доза инсулина длительного действия не была скорректирована до начала родов или



Рис. 1. Дизайн исследования

до проведения экстренного кесарева сечения, то во время родов использовали внутривенную капельную инфузию 5–10%-ной глюкозы под контролем гликемии каждые один-два часа в течение 12–24 часов [13]. Кроме того, женщинам рекомендовалось не использовать аналоги инсулина длительного действия в первый день после родов и уменьшить их дозу до 25% от предродовой со второго дня после родов с последующей титрацией на основании показателей гликемии [14]. В послеродовом периоде целевой уровень глюкозы плазмы составляет 6,0–8,5 ммоль/л [13]. Клинические методы обследования включали измерение артериального давления, роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) до беременности. Прибавка в весе во время беременности определялась как разница между весом до беременности и весом перед родами. Лабораторные исследования включали общие клинические анализы крови и мочи, определение уровня глюкозы в крови и HbA1c. Целевой уровень HbA1c при беременности составляет менее 6,0% [1]. Информация о матери (течение беременности, срок и способ родоразрешения) была получена

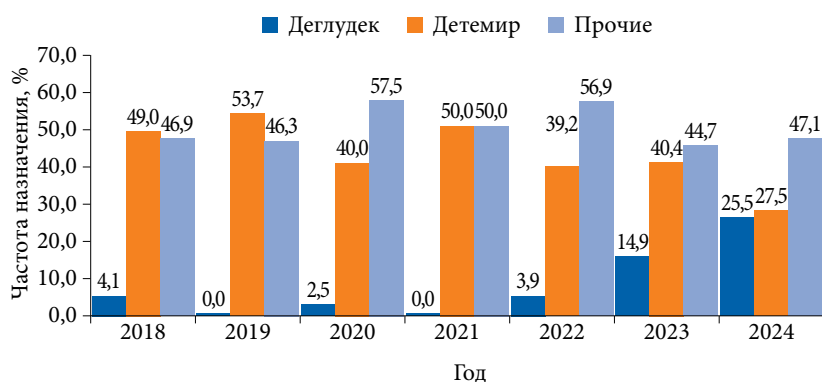


Рис. 2. Частота назначения инсулинов длительного действия беременным с СД 1 типа в 2018–2024 гг. по данным наблюдений в клинике ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Таблица 1. Характеристика беременных с СД 1 типа, лечившихся инсулинами деглудек или детемир

Параметр	Детемир (n = 33)	Деглудек (n = 20)	p
Возраст, лет (M ± SD)	28,9 ± 6,1	28,5 ± 6,1	0,96
Нерожавшие, абс. (%)	9 (27,3)	12 (60,0)	0,02
Повторнородящие, абс. (%)	24 (72,7)	8 (40,0)	0,02
Длительность СД 1 типа, лет (M ± SD)	9,3 ± 6,3	13,2 ± 6,7	0,67
Диабетическая ретинопатия, абс. (%)	13 (39,4)	11 (55,0)	0,27
Диабетическая нефропатия, абс. (%)	15 (45,5)	8 (40,0)	0,67
Диабетическая нейропатия, абс. (%)	14 (42,4)	12 (60)	0,22
Масса тела до беременности, кг (M ± SD)	65,3 ± 11,9	65,6 ± 10,4	0,98
ИМТ до беременности, кг/м² (M ± SD)	24,3 ± 4,8	24,2 ± 3,0	0,98
HbA1c в начале беременности, % (M ± SD)	7,2 ± 1,6	7,9 ± 1,8	0,77
HbA1c < 6,5% в начале беременности, абс. (%)	13 (39,0)	5 (25,0)	0,32
Гипогликемия, абс. (%)	32 (97,0)	19 (95,0)	0,72
Тяжелая гипогликемия, абс. (%)	1 (3,0)	0 (0,0)	–

из обменной карты и истории родов, о ребенке (вес при рождении, первое значение глюкозы в плазме, измеренное через один-два часа после родов, количество баллов по шкале Апгар, факт лечения в отделении интенсивной терапии новорожденных) – из истории развития новорожденного.

Гипогликемия новорожденных диагностировалась при уровне глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л [15]. При рождении ребенок с малым или большим весом для гестационного возраста характеризовался как ребенок с весом при рождении ниже 10-го или выше 90-го перцентилей соответственно с поправкой на пол и гестационный возраст [15].

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) или абсолютного числа (абс.) и процентов (%). Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента (t). Для оценки значимости различий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05.

Результаты

Количество беременных с СД 1 типа, получавших инсулин деглудек в период 2018–2024 гг., значительно варьировалось. В 2018 г. таковых было 4,1% (2 из 49), в 2019 г. – 0% (0 из 41), в 2020 г. – 2,5% (1 из 40), в 2021 г. – 0% (0 из 40), в 2022 г. – 3,9% (7 из 51), в 2023 г. – 14,9% (7 из 47), в 2024 г. – 25,5% (13 из 51) (рис. 2). При этом в 2024 г. количество получавших инсулин деглудек и инсулин детемир было практически одинаковым (см. рис. 2).

Исходно женщины, лечившиеся инсулинами деглудек и детемир, были сопоставимы по возрасту, массе тела и ИМТ до беременности (табл. 1). В начале беременности уровень HbA1c был выше у пациенток, принимавших инсулин деглудек, – $7,9 \pm 1,8$ против $7,2 \pm 1,6\%$ ($p = 0,77$). Целевой уровень HbA1c менее 6,5% в начале беременности был достигнут у 25,0% пациенток, находившихся на инсулине деглудек, и у 39,0% пациенток, получавших инсулин детемир ($p = 0,32$) (см. табл. 1). Нерожавшие женщины чаще получали инсулин деглудек, чем инсулин детемир, – 60,0 против 27,3% ($p = 0,02$). Повторнородящие, наоборот, чаще лечились инсулином детемир, чем инсулином деглудек, – 72,7 против 40,0% ($p = 0,02$) (см. табл. 1). У пациенток, применявших инсулин деглудек, имели место большая длительность СД 1 типа и большая частота таких диабетических микрососудистых осложнений, как ретинопатия и нейропатия (см. табл. 1). Инъекции аналогов инсулина длительного действия два раза в сутки выполняли 36,4% (12 из 33) пациенток, находившихся на инсулине детемир, один раз в сутки – 100% (20 из 20) пациенток, находившихся на инсулине деглудек. Максимальная средняя суточная доза инсулина во время беременности была



на 17,7% (10,9 ЕД) выше у лечившихся инсулином детемир по сравнению с получавшими инсулин деглудек ($72,4 \pm 31,2$ против $61,5 \pm 24,8$ ЕД; $p > 0,05$) (табл. 2). Максимальная средняя суточная доза инсулина детемир составила $25,1 \pm 14,4$ ЕД, тогда как инсулина деглудек – $21,8 \pm 8,7$ ЕД ($p > 0,05$). Дозы аналогов инсулина короткого действия тоже были выше у пациенток, получавших инсулин детемир (см. табл. 2).

Применение обоих инсулинов способствовало снижению значений HbA1c во время беременности. Однако терапия инсулином деглудек характеризовалась более выраженным и стабильным снижением показателя после 24-й недели беременности. На поздних сроках беременности было отмечено сопоставимое уменьшение уровня HbA1c в группах инсулина деглудек и детемир – до $6,00 \pm 0,79$ и $6,30 \pm 0,53\%$ соответственно ($p = 0,79$) (рис. 3). Уровень HbA1c менее 6,0% перед родами был достигнут у 50,0% пациенток группы инсулина деглудек и 36,4% пациенток группы инсулина детемир ($p = 0,32$) (табл. 3).

Никаких существенных различий акушерских и неонатальных исходов между группами выявлено не было (см. табл. 3). Не наблюдалось также клинически значимой разницы между группами лечения в отношении риска возникновения эпизодов гипогликемии, развития нежелательных явлений в период лечения или развития преэклампсии (см. табл. 3). Частота эпизодов гипогликемии была одинаковой у женщин, принимавших инсулины деглудек и детемир (см. табл. 1). Тяжелая гипогликемия во время беременности была зарегистрирована у одной пациентки из группы инсулина детемир. Ни у одной из принимавших инсулин деглудек во время беременности не наблюдалось тяжелой гипогликемии (см. табл. 1). Тяжелых гипогликемий после родов не зафиксировано ни у получавших детемир, ни у принимавших деглудек.

Срок родов и прибавка в весе во время беременности не различались между группами (см. табл. 3). Частота преждевременных родов была выше у пациенток, получавших инсулин детемир, а частота проведения кесарева сечения – у пациенток, получавших инсулин деглудек, но различия между группами оказались статистически незначимы (см. табл. 3).

Средний вес новорожденных от матерей с СД 1 типа, лечившихся инсулином деглудек, был незначительно выше ($p > 0,05$), чем средний вес новорожденных от матерей с СД 1 типа, лечившихся инсулином детемир (см. табл. 3). Крупных для срока гестации новорожденных было также больше в группе инсулина деглудек по сравнению с группой инсулина детемир ($p > 0,05$) (см. табл. 3). В обеих группах маленьких (менее 10-го перцентиля) для гестационного возраста новорожденных, а также врожденных пороков развития отмечено не было (см. табл. 3). Не выявлено статистически значимых различий между группами и по таким показателям, как гипогликемия новорожденного, оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на пятой минуте, лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных (см. табл. 3).

Обсуждение

Инсулин деглудек – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия. Пролонгированное действие и гибкость времени инъекции, а также хороший профиль безопасности (низкий риск развития гипогликемии) делают его эффективным средством для поддержания стабильности уровня глюкозы в крови в течение всего дня [3–6].

Таблица 2. Максимальные дозы инсулина у беременных с СД 1 типа, лечившихся инсулинами деглудек или детемир, $M \pm SD$

Параметр	Детемир (n = 33)	Деглудек (n = 20)	p
Суммарная суточная доза инсулина, ЕД	$72,4 \pm 31,2$	$61,5 \pm 24,8$	0,19
Потребность в инсулине, ЕД/кг/сут	$0,95 \pm 0,30$	$0,83 \pm 0,27$	0,15
Суточная доза инсулина длительного действия, ЕД	$25,1 \pm 14,4$	$21,8 \pm 8,7$	0,35
Потребность в инсулине длительного действия, ЕД/кг/сут	$0,32 \pm 0,14$	$0,29 \pm 0,10$	0,40
Суточная доза инсулина короткого действия, ЕД	$46,7 \pm 19,4$	$39,8 \pm 19,5$	0,21
Потребность в инсулине короткого действия, ЕД/кг/сут	$0,62 \pm 0,21$	$0,54 \pm 0,22$	0,18

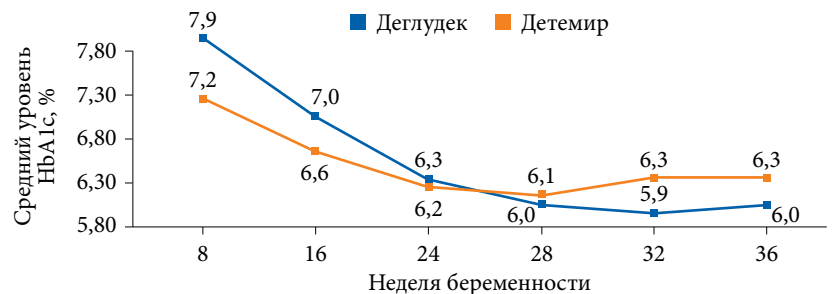


Рис. 3. Сравнение динамики среднего уровня HbA1c во время беременности у пациенток с СД 1 типа, получавших инсулины деглудек и детемир

Таблица 3. Исходы беременности у женщин с СД 1 типа, лечившихся инсулинами деглудек или детемир, и неонатальные исходы

Параметр	Детемир (n = 33)	Деглудек (n = 20)	p
HbA1c перед родами, % ($M \pm SD$)	$6,3 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,8$	0,79
HbA1c < 6,5% перед родами, абс. (%)	20 (60,6)	14 (70,0)	0,49
HbA1c < 6,0% перед родами, абс. (%)	12 (36,4)	10 (50,0)	0,33
Срок родов, недели ($M \pm SD$)	$36,7 \pm 1,7$	$36,8 \pm 1,9$	0,92
Преждевременные роды (< 37 недель), абс. (%)	14 (42,4)	5 (25,0)	0,20
Кесарево сечение, абс. (%)	27 (81,1)	18 (90)	0,42
Преэклампсия, абс. (%)	4 (12,1)	2 (10,0)	0,81
Прибавка в весе во время беременности, кг ($M \pm SD$)	$11,1 \pm 5,2$	$11,1 \pm 4,0$	0,99
Вес новорожденного, г ($M \pm SD$)	3239 ± 668	3344 ± 614	0,53
Крупный новорожденный (> 90-го перцентиля), абс. (%)	13 (39,4)	9 (45,0)	0,69
Врожденные пороки развития, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	–
Гипогликемия новорожденного, абс. (%)	10 (39,4)	5 (40,0)	0,67
Лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных, абс. (%)	10 (30,3)	5 (25,0)	0,67
Оценка по шкале Апгар < 7 баллов на пятой минуте, абс. (%)	2 (6,1)	2 (10)	0,60



В нашем исследовании у 20 женщин с СД 1 типа, лечившихся инсулином деглудек, контроль гликемии, частота встречаемости гипогликемии во время беременности и сразу после родов, а также исходы беременности были сопоставимы с таковыми у женщин, принимавших инсулин детемир. Инсулин детемир был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку широко используется во время беременности. Инсулин детемир был одобрен для лечения СД во время беременности после получения результатов большого рандомизированного контролируемого исследования, в котором были продемонстрированы более низкие уровни глюкозы натощак с аналогичной частотой эпизодов гипогликемии и значениями HbA1c на фоне терапии инсулином детемир по сравнению с применением инсулина-изофан [16]. Безопасность инсулина детемир также была подтверждена в большом многонациональном наблюдательном исследовании [16, 17]. В нашем исследовании уровень HbA1c в начале беременности был выше у женщин, принимавших инсулин деглудек. Эта разница может быть связана с тем, что инсулин деглудек мог быть назначен до беременности пациенткам с нестабильной гликемией или частыми эпизодами гипогликемии с целью достижения лучшего гликемического контроля и снижения риска развития гипогликемии. Однако на поздних сроках беременности значения HbA1c в обеих группах терапии практически не различались. Следовательно, для пациенток с исходно высокими значениями HbA1c инсулин деглудек может оказаться предпочтительнее. Максимальная средняя суммарная суточная доза инсулина, доза базального инсулина у принимавших инсулин деглудек были ниже, чем у использовавших инсулин детемир. Все женщины, находившиеся на терапии инсулином деглудек, получали одну инъекцию препарата в день, в то время как 36,4% женщин, находившихся на терапии инсулином детемир, требовалось две инъекции в сутки. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [7, 17]. Эта разница в дозе и количестве требуемых инъекций аналога человеческого инсулина длительного действия, вероятно, может быть связана с большей продолжительностью действия инсулина деглудек [10]. Распространенность гипогликемии во время беременности была сопоставима между группами и составила 95,0% в группе инсулина деглудек и 97,0% в группе инсулина детемир. Эти данные соответствуют результатам других исследований [7, 18–21]. После родов потребность в инсулине резко падает, и из-за длительного периода полувыведения инсулина деглудек [3, 4] тяжелая гипогликемия в течение первых нескольких дней после родов может стать проблемой для пациенток. Решить эту проблему удастся с помощью выполнения ряда правил. Так, в нашем исследовании ни одна из женщин, принимавших инсулин деглудек, не испытала тяжелой гипогликемии сразу после родов благодаря стратегии снижения дозы инсулина длительного действия накануне и после родов. Для сокращения риска развития гипогликемии, связанной с изменением физиологической потребности в инсулине, рекомендуются

уменьшение дозы инсулина деглудек на 50–70% за два дня до родов [1], приостановка лечения инсулином деглудек в первый день после родов, а на второй-третий день после родов – уменьшение дозы инсулина деглудек до 25% от предродовой дозы [14].

Среди факторов, ассоциированных с увеличением длительности пребывания в стационаре после родов, указывают преждевременные роды и неонатальную заболеваемость. Распространенность как преждевременных родов, так и неонатальной заболеваемости была сопоставима в обеих группах и с таковой в других исследованиях [22].

В нашем исследовании не было выявлено ни тяжелых врожденных пороков развития, ни перинатальной смертности детей, рожденных от матерей с СД 1 типа, принимавших инсулин деглудек.

Необходимо отметить, что опыт применения инсулина деглудек во время беременности продолжает накапливаться. Так, было опубликовано несколько отчетов об отдельных случаях и серии случаев использования препарата во время беременности [23–27]. Они убедительно свидетельствуют об отсутствии эмбрионально-фетальной токсичности инсулина деглудек [23–27]. С 2017 по 2019 г. было проведено открытое международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование EXPECT в 56 медицинских центрах 14 стран, в том числе России [7]. В исследование было включено 225 женщин с СД 1 типа на сроке беременности от 8 до 14 недель или только планирующих беременность. Из них 111 получали инсулин деглудек и 114 – инсулин детемир. Инсулин деглудек оказался не менее эффективным в снижении гликемии, чем инсулин детемир. Так, среднее значение HbA1c на последнем дородовом визите составило $6,2 \pm 0,07\%$ в группе инсулина деглудек и $6,3 \pm 0,07\%$ в группе инсулина детемир. При этом между группами не наблюдалось клинически значимых различий по неблагоприятным исходам для матери в виде риска возникновения эпизодов гипогликемии, нежелательных явлений или преэклампсии. Исходы для плода и младенца в обеих группах были в целом схожими по основным врожденным аномалиям и ранней потере плода. Согласно результатам исследования EXPECT, тенденция к повышению риска рождения младенцев с большим весом для гестационного возраста в группе инсулина деглудек по сравнению с группой инсулина детемир была несколько выше – 64 против 51% [7].

В нашем исследовании была отмечена аналогичная тенденция у новорожденных от матерей, лечившихся инсулином деглудек, по сравнению с новорожденными от матерей, лечившихся инсулином детемир, – 45 против 39,4%. Возможно, это было связано с более высоким уровнем HbA1c в начале беременности [28]. В недавнем постфактум-анализе результатов исследования EXPECT, посвященном оценке возможной корреляции между неонатальной гипогликемией и уровнем инсулина деглудек в пуповинной крови, было установлено, что у новорожденных с гипогликемией $1,7$ ммоль/л и менее таковой корреляции не наблюдалось, что подтверждает безопасность данного лечения у беременных с СД [8].



Инсулин деглудек является сильным агонистом рецептора инсулина и имеет минимальное сродство с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1, что обуславливает низкое соотношение митогенной/метаболической активности и поэтому представляет особый интерес для применения во время беременности [10, 29]. Инсулин деглудек также характеризуется минимальным риском иммуногенности. Не было выявлено существенной связи между развитием перекрестно реагирующих антител с общей дозой инсулина, уровнями HbA1c и эпизодами гипогликемии [29]. В целом опыт применения инсулина деглудек во время беременности подтверждает необходимость взвешенного подхода с учетом благоприятного влияния на гликемию и тщательной оценкой рисков.

Заключение

Полученные в исследовании данные подтверждают эффективность и безопасность применения инсулина деглудек у беременных в условиях реальной клинической практики. Гликемический контроль и исходы беременности были сопоставимы у получавших инсулин деглудек и инсулин детемир во время беременности. Применение инсулина деглудек, начатое до зачатия, можно продолжать во время беременности и кормления грудью. Титрация дозы инсулина деглудек у беременных – критически важный аспект с учетом физиологических изменений во время беременности и риска развития гипо- и гипергликемии как у матери, так и у плода. Индивидуализация и корректировка дозы

базального инсулина у женщин с СД 1 типа, начиная с периода, предшествующего зачатию, и заканчивая родами, должны быть целью для достижения оптимальных исходов беременности как для матери, так и для плода и новорожденного. Возможность добиваться адекватного гликемического контроля с использованием меньших доз инсулина может служить дополнительным аргументом в пользу выбора инсулина деглудек. Кроме того, глобальная стратегия по обновлению поколений инсулинов, отражающая персонализированный подход к терапии сахарного диабета с применением более эффективных и удобных форм инсулинотерапии, предполагает постепенный, в течение нескольких лет, вывод из обращения инсулина детемир (препарата Левемир®) [30]. Результаты исследований свидетельствуют о возможности планового перехода на базальный аналог человеческого инсулина второго поколения – инсулин деглудек для беременных и планирующих беременность пациенток с сахарным диабетом, нуждающихся в инсулинотерапии, поскольку он доказал не меньшую эффективность и безопасность в данной когорте, чем базальный аналог человеческого инсулина первого поколения – инсулин детемир. Кроме того, согласно текущей инструкции к препарату, противопоказания к применению инсулина деглудек у женщин в период лактации отсутствуют. ❁

Источники финансирования. Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М., 2025.
2. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2022.
3. Bode B.W., Buse J.B., Fisher M., et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN(*) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet. Med.* 2013; 30 (11): 1293–1297.
4. Davies M.J., Gross J.L., Ono Y., et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (10): 922–930.
5. Lane W., Bailey T.S., Gerety G., et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (1): 33–44.
6. Russell-Jones D., Gall M.A., Niemeyer M., et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25 (10): 898–905.
7. Mathiesen E.R., Alibegovic A.C., Corcoy R., et al. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open-label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (2): 86–95.
8. Mathiesen E.R., Hod M., Jia T., et al. Insulin degludec cord blood level and neonatal hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes in the EXPECT study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 197: 110552.
9. Инструкция по применению препарата Тресиба® // <https://grls.rosminzdrav.ru>.
10. Haahr H., Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53 (9): 787–800.
11. Ringholm L., Roskjaer A.B., Engberg S., et al. Breastfeeding at night is rarely followed by hypoglycaemia in women with type 1 diabetes using carbohydrate counting and flexible insulin therapy. *Diabetologia.* 2019; 62 (3): 387–398.
12. Инструкция по применению препарата Левемир® // <https://grls.rosminzdrav.ru>.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24 (1S): 1–148.



14. De Valk H.W., Visser G.H. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25 (1): 65–76.
15. Синдром новорожденного, родившегося у матери с сахарным диабетом. Клинические рекомендации, 2025.
16. Mathiesen E.R., Hod M., Ivanisevic M., et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35 (10): 2012–2017.
17. Mathiesen E.R., Ali N., Alibegovic A.C., et al. Risk of major congenital malformations or perinatal or neonatal death with insulin detemir versus other basal insulins in pregnant women with preexisting diabetes: the real-world EVOLVE study. *Diabetes Care.* 2021; 44 (9): 2069–2077.
18. Callesen N.F., Damm J., Mathiesen J.M., et al. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (6): 588–592.
19. Evers I.M., de Valk H.W., Visser G.H. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 2004; 328 (7445): 915.
20. Lapolla A., Dalfrà M.G., Di Cianni G., et al. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18 (4): 291–297.
21. Chico A., Herranz L., Corcoy R., et al. Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 206: 84–91.
22. Nørgaard S.K., Vestgaard M.J., Jørgensen I.L., et al. Diastolic blood pressure is a potentially modifiable risk factor for preeclampsia in women with pre-existing diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 229–237.
23. Hiranput S., Ahmed S.H., Macaulay D., Azmi S. Successful outcomes with insulin degludec in pregnancy: a case series. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (1): 283–289.
24. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *J. Endocrinol. Invest.* 2019; 42 (3): 345–349.
25. Roman-Gonzalez A., Builes-Barrera C.A., Aristizabal Baron A. Exposure to degludec during pregnancy: a case report. *Cureus.* 2019; 11 (7): e5158.
26. Sprio E., Lucotti P., Iadarola C., et al. Use of insulin degludec in pregnancy: two case reports and a literature review. *Endocr. Metab. Sci.* 2020; 1 (3–4): 100064.
27. Keller M.F., Vestgaard M., Damm P., et al. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: an observational study of 22 cases. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 152: 58–64.
28. Juza A. Pregnancy planning and time in range are essential for pregnancy outcomes in type 1 diabetes. 59th EASD. Annual Meeting, 2023. Abstr. 511.
29. Gough S.C., Harris S., Woo V., Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15 (4): 301–309.
30. What is Levemir®? Discontinuation Notice // <https://www.levemir.com>.

Use of Insulin Degludec in Pregnant with Type 1 Diabetes Mellitus in a Clinical Supplement Application

E.G. Deryabina, MD, PhD

Urals State Medical University

Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care

Contact person: Elena G. Deryabina, helen_mic@mail.ru

Insulin degludec promotes flat, steady, peakless and predictable insulin concentrations, with minor intra- and inter-individual variability. However, data on its use during pregnancy are limited.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of insulin degludec compared with insulin detemir in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice.

Material and methods. A prospective cohort study in 2023–2024, which included 53 pregnant women with type 1 diabetes mellitus who were treated with insulin degludec ($n = 20$) or insulin detemir ($n = 33$) from conception to delivery. The HbA1c level before childbirth was chosen as the primary endpoint of the study, with efficacy and safety for the mother, as well as pregnancy outcomes.

Results. The initial characteristics of pregnant women were comparable, but the average HbA1c level at the beginning of pregnancy in those who used insulin degludec was higher than in those who received insulin detemir, 7.9 ± 1.8 versus $7.2 \pm 1.6\%$ ($p = 0.77$). Before delivery, the HbA1c level in both groups was similar – $6.0 \pm 0.8\%$ in the degludec insulin group and $6.3 \pm 0.5\%$ in the detemir insulin group ($p = 0.79$). The incidence of hypoglycaemic episodes was similar in women taking insulin degludec and detemir. No significant differences in obstetrical and neonatal outcomes were found between the groups.

Conclusion. Glycemic control during pregnancy as well as pregnancy outcome were comparable in women on insulin degludec or insulin detemir. Insulin degludec initiated preconceptionally may be continued in pregnancy and lactation.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin degludec, insulin detemir, pregnancy outcomes, glycemic control, macrosomia



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



Эффективность и безопасность инициации базальной инсулинотерапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными гериатрическими синдромами: результаты наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики

И.В. Глинкина, к.м.н., А.В. Одерий, В.В. Фадеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Викторовна Одерий, anya.oderij2112@gmail.com

Для цитирования: Глинкина И.В., Одерий А.В., Фадеев В.В. Эффективность и безопасность инициации базальной инсулинотерапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными гериатрическими синдромами: результаты наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-26-33

Цель исследования – изучить в условиях реальной клинической практики клинические и гериатрические характеристики пожилых пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, переведенных на базальную инсулинотерапию (БИТ), а также ее влияние на гликемический контроль, частоту гипогликемических эпизодов и другие значимые исходы.

Материал и методы. Проведено одноцентровое когортное исследование с участием 66 пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) выше индивидуальных целевых значений на фоне терапии неинсулиновыми сахароснижающими препаратами (НССП).

Всем участникам исследования проведено диабетологическое и комплексное гериатрическое обследование. Пациенты основной группы ($n = 39$) были переведены на терапию аналогами базального инсулина (БИ) и НССП. Пациентам группы сравнения ($n = 27$) проведена интенсификация сахароснижающей терапии неинсулиновыми препаратами.

В основной группе в среднем через 23 (20–24) месяца собрана информация о гликемическом контроле, частоте гипогликемических эпизодов, составе сахароснижающей терапии, факте наличия падений и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Основной причиной выбора аналогов БИ для интенсификации терапии был уровень HbA1c, превышающий индивидуальный целевой более чем на 1,0–1,5% на фоне терапии двумя-тремя НССП.

В результате инициации БИТ уровень HbA1c снизился с 9,60 [8,25–10,95] до 7,30 [6,60–7,90]% ($p < 0,001$), уровень глюкозы плазмы натощак при проведении самоконтроля – с 9,6 [8,0–11,1] до 8,0 [7,0–9,0] ммоль/л ($p = 0,003$). Индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 66,6% пациентов. У 35,9% уровень HbA1c составил менее 7,0%. Частота легких гипогликемий на фоне БИТ не увеличилась. Тяжелые гипогликемии отсутствовали.

Выводы. У пожилых пациентов с СД 2 типа и гериатрическими синдромами инициация БИТ аналогами инсулина приводит к длительному улучшению гликемического контроля без увеличения частоты гипогликемических эпизодов. В связи с высоким сахароснижающим потенциалом БИ (избыточное снижение гликемии) может потребоваться пересмотр проводимой терапии, а именно коррекция дозы БИ или даже его отмена.

Ключевые слова: пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа, базальная инсулинотерапия, инициация инсулинотерапии



Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа занимает одно из ведущих мест среди хронических заболеваний у лиц пожилого возраста [1]. С возрастом поддержание стабильного гликемического контроля становится особенно сложной задачей, что связано с полиморбидностью, возрастными физиологическими изменениями и развитием гериатрических синдромов, включая когнитивные [1]. На ранних этапах заболевания удовлетворительный гликемический контроль обычно достигается с помощью модификации образа жизни и назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Однако по мере прогрессирования СД эффективность данной терапии снижается, и значительной доле пациентов требуется интенсификация лечения [2], в частности инициация инсулинотерапии. У пациентов пожилого возраста данный процесс сопровождается рядом проблем. Так, помимо технических и психологических барьеров назначение препаратов инсулина связано с повышенным риском развития гипогликемий, которые в свою очередь могут увеличивать вероятность падений и сопряженных с ними травм, а также усугублять когнитивные нарушения [3].

В консенсусном отчете Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) 2022 г. подчеркивается важность индивидуального подхода к выбору целей лечения у пожилых пациентов с СД 2 типа. При этом предлагается дифференцировать целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) в зависимости от общего функционального состояния пациента [4, 5].

В реальной клинической практике решение о назначении препаратов инсулина зачастую принимается без учета выраженности гериатрических синдромов и функционального статуса, что приводит как к повышению риска развития гипогликемий, так и к низкой приверженности лечению [6]. Кроме того, данные о связи исходного функционального и когнитивного статуса с необходимостью назначения или пересмотра инсулинотерапии в российской популяции пациентов старшего возраста ограничены.

Как следствие, клиническую значимость представляет изучение факторов, которые необходимо учитывать при инициации базальной инсулинотерапии (БИТ), а также для обеспечения ее долгосрочной эффективности и безопасности у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Целью настоящего исследования стала оценка клинических, функциональных и гериатрических характеристик пожилых пациентов с СД 2 типа, переведенных на БИТ, и ее влияния на гликемический контроль и другие значимые для пожилых пациентов исходы.

Материал и методы

На базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» с 2021 по 2023 г. было проведено наблюдательное когортное исследование, состоявшее из двух этапов: первый этап – с 2021 по 2022 г., второй этап – с 2022 по 2023 г. В исследование были включены 66 пациентов с СД 2 типа, проживающих как в Москве, так и в других регионах России.

На первом этапе (при включении в исследование) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с СД 2 типа проводился сбор анамнеза, оценка антропометрических показателей, физикальное обследование, анализ данных дневника самоконтроля гликемии, лабораторные и инструментальные исследования [7]. Было также выполнено комплексное гериатрическое обследование с оценкой когнитивного, функционального и эмоционального состояния [8] и социальных характеристик (табл. 1) [9].

Для анализа факторов, ассоциированных с выбором базального инсулина (БИ) для интенсификации сахароснижающей терапии (инициации БИТ), были сформированы две группы:

- основная группа (n = 39) – получающие любые неинсулиновые сахароснижающие препараты (НССП) на момент поступления в стационар с последующей интенсификацией терапии препаратами БИ;
- группа сравнения (n = 27) – получающие любые НССП на момент поступления в стационар с последующей интенсификацией терапии другими ПССП/агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

В качестве препаратов БИ использовали аналоги инсулина длительного или сверхдлительного действия, поскольку они ассоциируются с более низким риском развития гипогликемий по сравнению с препаратами НПХ-инсулина.

На втором этапе в основной группе через 18–24 месяца было проведено телеконсультирование для сбора данных о динамике веса, составе сахароснижающей терапии, гликемическом контроле, частоте гипогликемических эпизодов, факте наличия падений и новых случаях сердечно-сосудистых событий.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ✓ наличие СД 2 типа;
- ✓ возраст 65 лет и старше;
- ✓ уровень HbA1c выше индивидуального целевого;
- ✓ получение на момент поступления в стационар комбинированной сахароснижающей терапии ПССП и агонистами рецепторов ГПП-1 (НССП) с последующей ее интенсификацией препаратами БИ, ПССП, агонистами рецепторов ГПП-1;
- ✓ прохождение комплексного гериатрического обследования;
- ✓ отсутствие тяжелой деменции;
- ✓ подписание информированного согласия на участие в исследовании.



Таблица 1. Шкалы и тесты для комплексного гериатрического обследования

Шкала/тест	Примечание
<i>Оценка функционального статуса</i>	
Шкала способности выполнения основных функций	10 – норма < 10 баллов – функциональная зависимость
Шкала Бартела (шкала ADL)	100 баллов – норма 91–99 баллов – легкая функциональная зависимость 61–90 баллов – умеренная функциональная зависимость 21–60 баллов – выраженная функциональная зависимость < 20 баллов – полная функциональная зависимость
Шкала Лоутона (шкала IADL)	≥ 27 баллов – норма < 27 баллов – функциональная зависимость
<i>Диагностика саркопении и оценка риска падений</i>	
Оценка мышечной силы с помощью кистевого динамометра (МЕГЕОН 34090)	Нормы, принятые с учетом пола и ИМТ
Тест с ходьбой на 6 м	Максимальная скорость ходьбы ≥ 0,8 м/с – норма Максимальная скорость ходьбы < 0,8 м/с – признак саркопении
Тест «Встань и иди»	< 10 с – норма 10–14 с – умеренный риск падений ≥ 14 с – высокий риск падений
<i>Когнитивные и эмоциональные нарушения</i>	
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС, MMSE)	28–30 баллов – норма 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения 20–23 балла – деменция легкой степени 11–19 баллов – деменция средней степени < 11 баллов – тяжелая деменция
Гериатрическая шкала депрессии, краткая версия (ГШД-15, GDS-15)	5 баллов – депрессия маловероятна > 5 баллов – высокий риск депрессии
<i>Прочие шкалы</i>	
Клиническая шкала старческой астении (CFS)* с оценкой коморбидности, когнитивных нарушений и инвалидности	От 1 балла (крепкое здоровье) до 7 баллов (полная функциональная зависимость от посторонней помощи)
Опросник для оценки приверженности лечению (MMAS-8)	Снижение комплаентности определялось как сумма баллов ≤ 7 из 8 возможных
Визуальная шкала оценки общего уровня здоровья	0% – очень плохое здоровье 100% – идеальное здоровье

* Графическая шкала из семи пунктов с описанием классификации старческой астении.

Примечание. ADL – Activities of Daily Living, IADL – Lawton Instrumental Activities of Daily Living, GDS-15 – Geriatric Depression Scale-15 (short version), CFS – Clinical Frailty Scale, MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale.

Критерии не включения/исключения:

- ✓ наличие СД 1 типа;
- ✓ тяжелая деменция (< 11 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE));
- ✓ смена схемы сахароснижающей терапии в группе БИ (отмена БИ, назначение прандиального инсулина или готовых смесей инсулина);
- ✓ отказ от участия в повторном телеконсультировании пациентов, переведенных на БИ.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Анализ данных проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Бинарные признаки приведены в виде

относительных частот (%). Сравнение количественных данных между группами выполняли с помощью критерия Манна – Уитни. Для сопоставления частотных характеристик применяли точный критерий Фишера. Сравнение внутри группы по парным наблюдениям осуществлялось с использованием критерия Уилкоксона. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап: установление факторов, влияющих на выбор препарата

для интенсификации сахароснижающей терапии

Основную группу составили 39 пациентов в возрасте 71 [68–73] года, из них 13 (33,3%) мужчин и 26 (66,7%) женщин. В группу сравнения вошли 27 пациентов в возрасте 73 [68,0–76,5] лет, из них 9 (33,3%) мужчин и 18 (66,7%) женщин.



Таблица 2. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 39)	Группа сравнения (n = 27)	p
Пол, абс. (%): ■ мужчины ■ женщины	13 (33,3) 26 (66,7)	9 (33,3) 18 (66,7)	1,0
Длительность СД, лет	12,0 [8,0–15,0]	11,0 [6,0–16,0]	0,659
ИМТ, кг/м ²	30,9 [28,1–34,7]	31,2 [28,3–34,6]	1,0
Диабетическая ретинопатия, абс. (%)	9 (23,1)	2 (7,4)	0,315
ХБП, абс. (%)	29 (74,4)	23 (85,2)	0,367
Диабетическая периферическая нейропатия, абс. (%)	38 (97,4)	27 (100)	1,0
Диабетическая автономная нейропатия, абс. (%)	3 (7,7)	3 (11,1)	0,682
АССЗ, абс. (%)	9 (23,1)	6 (22,2)	1,0
Артериальная гипертензия, абс. (%)	38 (97,4)	27 (100)	1,0
Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,1 [47,9–68,0]	55,3 [50,0–63,0]	0,335

Примечание. CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Таблица 3. Гериатрическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 39)	Группа сравнения (n = 27)	p
Снижение зрения, абс. (%)	11 (28,2)	7 (25,9)	1,0
Снижение слуха, абс. (%)	13 (33,3)	10 (37,0)	0,797
Промежуточный и высокий риск падений по тесту «Встань и иди», абс. (%)	20 (55,6)	11 (42,3)	0,44
Время выполнения теста «Встань и иди», с	10,5 [8,9–13,0]	10,0 [7,0–12,5]	0,841
Падения за предшествующий год, абс. (%)	16 (41,0)	5 (18,5)	0,065
Снижение мышечной силы (вероятная саркопения), абс. (%)	12 (33,3)	8 (30,8)	1,0
Базовая активность по шкале ADL, баллы	100 [95–100]	100 [95–100]	1,0
Снижение базовой активности по шкале ADL, абс. (%)	14 (35,9)	9 (33,3)	1,0
Инструментальная активность по шкале IADL, баллы	27 [23–27]	27 [25–27]	0,852
Снижение инструментальной активности по шкале IADL, абс. (%)	20 (51,3)	17 (63,0)	0,451
Старческая астения, абс. (%)	2 (5,1)	3 (11,1)	0,393
Психический статус по шкале MMSE, баллы	28 [27–29]	27 [26–29]	0,633
Когнитивные нарушения, абс. (%)	12 (30,8)	15 (55,6)	0,074
Степень выраженности депрессии по GDS-15, баллы	3 [1–4]	2 [1–3]	0,11
Депрессия, абс. (%)	7 (17,9)	2 (7,4)	0,29
Недержание мочи, абс. (%)	22 (56,4)	13 (48,1)	0,618
Хронический болевой синдром, абс. (%)	25 (64,1)	15 (55,6)	0,61
Головокружение, абс. (%)	17 (44,7)	5 (18,5)	0,035
Количество принимаемых препаратов, абс.	7 [6–9]	7 [6–9]	0,825

Примечание. ADL – Activities of Daily Living, IADL – Lawton Instrumental Activities of Daily Living, GDS-15 – Geriatric Depression Scale-15 (short version).

В основной группе в среднем через 23 (20–24) месяца проведен сбор информации о гликемическом контроле, частоте гипогликемических эпизодов, составе сахароснижающей терапии, факте наличия падений и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) посредством телеконсультирования (2022–2023 гг.).

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, индексу массы тела (ИМТ), наличию хронических осложнений СД, в том числе хронической болезни почек (ХБП) и АССЗ (табл. 2). Обе группы также не различались по социальным параметрам. Так, при включении в исследование проживающих в одиночестве в основной группе было 33,3%, в группе сравнения – 22,2% (p = 0,412). С супругами

практически того же возраста проживали 66,7% в основной группе и 77,8% в группе сравнения (p = 0,412). Таким образом, фактически каждый третий пациент, у которого впервые была инициирована инсулинотерапия, оказался одиноким.

У всех включенных в исследование диагностированы гериатрические синдромы – один или несколько. Статистически значимых различий в функциональном статусе и распространенности основных гериатрических синдромов между двумя группами не обнаружено (табл. 3). Однако исходно у трети пациентов основной группы имело место снижение остроты зрения, примерно половина предъявляла жалобы на головокружение, что было статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения (см. табл. 3).



Таблица 4. Характеристика сахароснижающей терапии и гликемического контроля у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 39)	Группа сравнения (n = 27)	p
HbA1c, %	9,60 [8,25–10,95]	7,80 [7,05–8,40]	0,001
Легкие гипогликемии за 12 месяцев, абс. (%)	5 (12,8)	4 (14,8)	1,0
Метформин, абс. (%)	27 (69,2)	16 (59,3)	0,44
ПСМ, абс. (%)	25 (64,1)	11 (40,7)	0,08
Ингибиторы ДПП-4, абс. (%)	14 (35,9)	8 (29,6)	0,791
Агонисты рецепторов ГПП-1, абс. (%)	1 (2,6)	0 (0)	1,0
Ингибиторы НГЛТ-2, абс. (%)	12 (30,8)	1 (3,7)	0,01
Количество принимаемых НССП	2 [2–2]	1 [1–2]	0,02

Таблица 5. Сахароснижающая терапия у пациентов основной группы исходно, при инициации терапии БИ и проведении телеконсультирования (n = 39)

Показатель	Исходно	При инициации терапии БИ	p ₁	При проведении телеконсультации	p ₂
Длительность инсулинотерапии, мес.	–	–	–	23 [20–24]	–
Доза БИ, Ед	–	18 [12–22]	–	20 [11–24]	0,025
Доза БИ, Ед/кг	–	0,20 [0,17–0,28]	–	0,24 [0,20–0,31]	0,023
Метформин, абс. (%)	27 (69,2)	32 (82,1)	0,18	32 (82,1)	1,0
Ингибиторы ДПП-4, абс. (%)	14 (35,9)	11 (28,2)	0,549	13 (33,3)	0,5
Ингибиторы НГЛТ-2, абс. (%)	12 (30,8)	14 (35,9)	0,754	15 (38,5)	1,0
ПСМ, абс. (%)	25 (64,1)	1 (2,6)	0,0001	1 (2,6)	1,0
Агонисты рецепторов ГПП-1, абс. (%)	1 (2,6)	13 (33,4)	0,0001	16 (41,0)	0,25

Примечание. p₁ – исходно и при выписке из стационара, p₂ – при выписке из стационара и проведении телеконсультации.

Пациенты, вошедшие в основную группу, при поступлении в клинику имели более высокий уровень HbA1c, чем пациенты группы сравнения, – 9,60 [8,25–10,95] vs 7,80 [7,05–8,40] (p = 0,001) соответственно. Процент больных с легкими гипогликемическими эпизодами был сопоставимым в обеих группах. Тяжелые гипогликемические эпизоды в анамнезе зарегистрированы не были.

Сравнительный анализ сахароснижающей терапии до ее интенсификации выявил статистически значимые различия между группами. Количество применяемых сахароснижающих препаратов в основной группе исходно было больше, чем в группе сравнения, – 2 [2–2] vs 1 [1–2] (p = 0,02). Различия отмечены и в отношении классов принимаемых сахароснижающих препаратов. Так, в основной группе чаще, чем в группе сравнения, применяли ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) – 30,8 vs 3,7% соответственно (p = 0,01). Доля получавших такие препараты, как метформин, агонисты рецепторов ГПП-1, производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), в двух группах

была сопоставимой – 69,2 vs 59,3% (p = 0,44), 2,6 vs 0% (p = 1,0), 64,1 vs 40,7% (p = 0,05), 35,9 vs 29,6% (p = 0,791) соответственно (табл. 4).

После интенсификации терапии в основной группе количество сахароснижающих препаратов увеличилось с двух до трех (p = 0,071). При этом количество получавших ПСМ снизилось с 64,1 до 2,6% (p < 0,001), а количество применявших агонисты рецепторов ГПП-1 возросло с 2,6 до 33,4% (p < 0,001) (табл. 5).

Пациенты с СД 2 типа пожилого возраста зачастую полиморбидны и страдают различными гериатрическими синдромами. В нашем исследовании основными факторами в пользу проведения интенсификации сахароснижающей терапии БИ, а не другими НССП были исходный уровень HbA1c, превышающий целевой уровень более чем на 1,50% (9,60 [8,25–10,95] vs 7,80 [7,05–8,40]%; p = 0,001), а также количество (2 [2–2] vs 1 [1–2]; p = 0,02) и класс сахароснижающих препаратов, уже принимаемых пациентом (см. табл. 4). Однако с учетом распространенности снижения остроты зрения и головокружений в рассматриваемой когорте при возможности выбора



лечения предпочтение следует отдавать препаратам с более простой схемой применения и более безопасным, что и было сделано у пациентов, вошедших в группу сравнения. В клинической практике интенсификация терапии препаратами инсулина может быть обусловлена не только невозможностью улучшения гликемического контроля с помощью добавления других классов НССП, но и наличием ХБП, лимитирующей назначение максимальных доз некоторых классов НССП, однако в нашем исследовании этого продемонстрировано не было.

Второй этап: оценка влияния инициации базальной инсулинотерапии на гликемический контроль, гипогликемические эпизоды и риск падений

В эту часть исследования были включены все 39 пациентов основной группы, поскольку качественного изменения сахароснижающей терапии не произошло (см. табл. 5). Необходимо отметить, что препараты БИ, кратность и способы их введения также не изменились, то есть была продолжена терапия аналогами БИ длительного или сверхдлительного действия, которые пациенты вводили с помощью шприц-ручек. Длительность терапии аналогами БИ на момент проведения телеконсультации составила 23 [20–24] месяца. При этом оценивались такие параметры, как вес, уровень HbA1c и глюкозы плазмы натощак по данным самоконтроля, состав сахароснижающей терапии, в том числе доза БИ и прием других сахароснижающих препаратов, наличие гипогликемических эпизодов, наличие факта падений и развития новых АССЗ после инициации БИТ.

На момент проведения телеконсультации отмечено снижение ИМТ с 30,900 [28,120–34,745] до 29,60 [27,72–32,60] кг/м² ($p = 0,72$), что, вероятно, было обусловлено влиянием агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2. После инициации терапии БИ зафиксировано незначительное и вместе с тем статистически значимое повышение дозы инсулина с 18 [12–22] до 20 [11–24] Ед и дозы инсулина на 1 кг массы тела с 0,20 [0,17–0,28] до 0,24 [0,20–0,31] Ед (см. табл. 5). Однако с клинической точки зрения БИТ осталась сопоставимой с получаемой при выписке из стационара. После инициации терапии БИ в среднем в течение 23 месяцев у пациентов наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA1c с 9,60 [8,25–10,95] до 7,30 [6,60–7,90]% ($p < 0,0001$) и гликемии натощак по данным самоконтроля с 9,6 [8,0–11,1] до 8,0 [7,0–9,0] ммоль/л ($p = 0,003$) (рис. 1 и 2).

Индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 26 (66,6%) пациентов из 39 (100%). Уровень HbA1c менее 7,0% имел место у 14 (35,9%) пациентов, в том числе у 8 (20,5%) менее 6,5%. Это позволяет выделить подгруппу пациентов с чрезмерным снижением HbA1c, то есть потенциальных кандидатов на снижение дозы/отмену (депресскрайбинг) БИ. При анализе структуры предшествующей терапии у лиц с HbA1c менее 6,5% установлено, что большинство из них исходно получали ПСМ. У данных

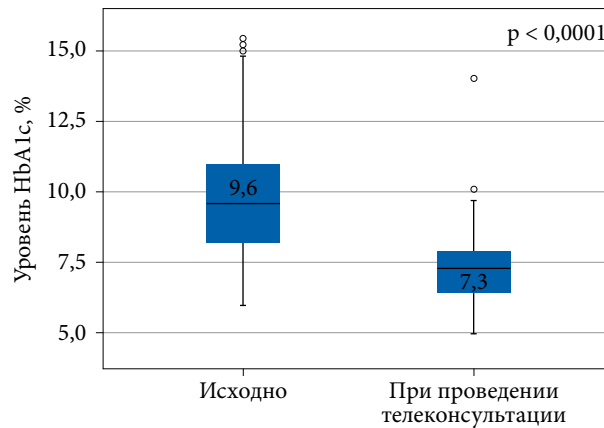


Рис. 1. Динамика уровня HbA1c в основной группе исходно и после добавления БИ (n = 39)

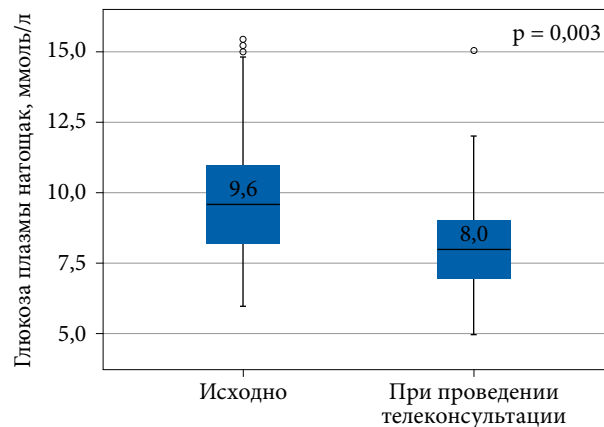


Рис. 2. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в основной группе исходно и после добавления БИ (n = 39)

пациентов одновременно были отменены ПСМ и назначены агонисты рецепторов ГПП-1 в комбинации с БИ. Около половины пациентов, достигших уровня HbA1c менее 7% (11 (44%)), также исходно находились на терапии ПСМ и в дальнейшем были переведены на комбинацию БИ и агонистов рецепторов ГПП-1.

Вместе с тем 13 (33,3%) пациентов не достигли индивидуальных целевых значений HbA1c. Для них был характерен более высокий исходный уровень HbA1c – 9,85 [7,55–11,75] vs 9,30 [8,45–10,35]%. При этом в среднем в течение 12 месяцев после инициации БИТ дальнейших изменений сахароснижающей терапии, в том числе титрации дозы БИ, не происходило.

Количество пациентов с легкими гипогликемическими эпизодами после назначения БИ не изменилось – 12,8 vs 15,3% ($p = 1,0$). За указанный период тяжелые гипогликемические эпизоды зарегистрированы не были.

Падения в течение 12 месяцев отмечены у 6 (15,4%) пациентов, у 2 (5,1%) из них в исходе диагностирован перелом. У двух пациентов, перенесших падения, в анамнезе в течение года отмечались легкие гипогликемии, однако ни в одном случае падение не было



ассоциировано с гипогликемическим эпизодом, а объяснялось факторами, приводящими к травме (поскользнулся, споткнулся и т.п.). С момента инициации базальной инсулинотерапии острое нарушение мозгового кровообращения было зарегистрировано у одного пациента (гипогликемические эпизоды в анамнезе отсутствовали). Острый инфаркт миокарда не был диагностирован ни у одного участника исследования.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили установить не только различия между пожилыми пациентами с СД 2 типа, переведенными на БИ, и теми, кому для интенсификации терапии были рекомендованы ПССП/агонисты рецепторов ГПП-1, но и ключевые факторы, влияющие на назначение им инсулина в клинической практике.

Основной причиной инициации инсулинотерапии был уровень HbA1c, превышающий целевой более чем на 1,0–1,5% на фоне комбинированной сахароснижающей терапии двумя-тремя препаратами, что свидетельствовало о выраженной декомпенсации и сопровождалось клиническими симптомами. В этой ситуации продолжение ранее назначенного лечения было неоправданным, и с учетом фактически использованного арсенала НССП инсулинотерапия становилась оптимальным решением для достижения даже умеренных гликемических целей, направленных на профилактику развития прежде всего острых осложнений СД и коррекцию симптомов гипергликемии. Назначение аналогов БИ привело к существенному улучшению гликемического контроля и достижению индивидуальных целей лечения без увеличения частоты гипогликемических эпизодов у большинства пациентов.

Результаты нашего исследования согласуются с данными субанализа результатов французского исследования LIGHT, в котором оценивались эффективность и безопасность инсулина гларгин у пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших инсулин [10]. Через шесть месяцев терапии уровня HbA1c менее 7% достигли 31,9% пациентов моложе 70 лет и 26,0% пациентов в возрасте 70 лет и старше. Частота симптомных гипогликемий составила 6,5 и 5,4% соответственно. Тяжелых эпизодов гипогликемии не зарегистрировано. Полученные нами результаты также сопоставимы с результатами субанализа данных тайваньской когорты пациентов в возрасте 65 лет и старше, у которых снижение уровня HbA1c составило 1,2%, а частота симптомных гипогликемий без тяжелых эпизодов – 3,1% [11]. Это подтверждает эффективность и безопасность БИТ у пожилых пациентов с СД 2 типа при индивидуальном подборе дозы.

Особенностью нашего исследования является то, что оно было проведено в условиях реальной клинической практики и продемонстрировало длительность поддержания удовлетворительного гликемического контроля после добавления аналогов БИ к ранее назначенной терапии.

Важным наблюдением стало то, что у больных, которым был назначен БИ, имели место множественные гериатрические синдромы, включая снижение зрения и когнитивные нарушения. Гериатрические синдромы не только определяют функциональный статус и цели лечения, но и усложняют проведение инсулинотерапии, поэтому рассматриваются как один из ведущих факторов при принятии решения о ее назначении, объеме и дальнейшем пересмотре (депрескрайбинге) [5]. В нашем исследовании треть пациентов после инициации БИТ достигла уровня HbA1c менее 7%, в том числе каждый пятый – уровня HbA1c менее 6,5%, что в контексте гериатрической практики может рассматриваться как избыточное снижение гликемии. Согласно современным представлениям, у пожилых пациентов с СД 2 типа и сопутствующими гериатрическими синдромами чрезмерное снижение уровня HbA1c ассоциировано с повышенным риском гипогликемий и падений, а также с ухудшением функционального и когнитивного статуса [12]. Именно поэтому с учетом значительного сахароснижающего потенциала БИ важны как своевременная оценка гликемического контроля после его назначения, так и регулярный пересмотр функционального статуса пациента/риска развития АССЗ с целью возможного изменения как целей лечения, так и сахароснижающей терапии. Так, если клиническая необходимость в строгом гликемическом контроле отсутствует, при возникновении или прогрессировании факторов уязвимости (старческая астения, когнитивные нарушения, высокая коморбидность) проводят снижение дозы/отмену БИ. Наибольшее снижение уровня HbA1c, вероятно, было достигнуто вследствие одномоментной отмены ПСМ и назначения фиксированной комбинации БИ с агонистом рецепторов ГПП-1. Однако для окончательных выводов требуется углубленный анализ индивидуальных схем фармакотерапии на больших подгруппах пациентов.

Заключение

Назначение аналогов БИ может быть приемлемым вариантом интенсификации сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с СД 2 типа с множественными гериатрическими синдромами и выраженной декомпенсацией углеводного обмена, уже находящихся на комбинированной терапии НССП. Это позволит улучшить гликемический контроль, не прибегая к назначению сложных с точки зрения выполнения схем инсулинотерапии, ассоциированных с высоким риском развития гипогликемии, таких как терапия готовыми смесями инсулина или базис-болюсная инсулинотерапия. Одновременно следует учитывать как высокий сахароснижающий потенциал БИ (избыточное снижение гликемии), так и возможное ухудшение функционального статуса/развитие АССЗ, что будет требовать пересмотра целей лечения и терапии, то есть проведения депрескрайбинга. ☼

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Bulgakova S.V., Dolgikh Y.A., Sharonova L.A., et al. Problems of choosing hypoglycemic therapy in elderly patients (literature review). *Adv. Gerontol.* 2023; 36 (1): 115–125.
2. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; 41 (12): 2669–2701.
3. Abdelhafiz A.H., Rodríguez-Mañas L., Morley J.E., Sinclair A.J. Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis.* 2015; 6 (2): 156–167.
4. Yakaryılmaz F.D., Öztürk Z.A. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J. Diabetes.* 2017; 8 (6): 278–285.
5. Одерий А.В., Балашова А.В., Глинка И.В. и др. Инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста: факторы, которые необходимо учитывать. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (32): 22–31.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47 (Suppl. 1): S244–S257.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 1-й выпуск. М., 2023.
8. Гериатрия / под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
9. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка – основной инструмент работы врача-гериатра. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2022; 4 (12): 210–227.
10. Kerlan V., Vergès B., Tawil C., et al. Insulin initiation in elderly patients with type 2 diabetes in France: a subpopulation of the LIGHT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28 (4): 503–511.
11. Chien M.N., Lee C.C., Liu S.C., et al. Basal insulin initiation in elderly patients with type 2 diabetes in Taiwan: a comparison with younger patients. *Int. J. Gerontol.* 2015; 9 (3): 142–145.
12. Graydon S. et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes in older people // Diabetes Canada 2023 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes.* 2023; 47 (Suppl. 1): S408–S414.

Efficacy and Safety of Initiation of Basal Insulin Therapy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Multiple Geriatric Syndromes: the Results of an Observational Study in Real Clinical Practice

I.V. Glinkina, PhD, A.V. Oderiy, V.V. Fadeev, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Anna V. Oderiy, anya.oderij2112@gmail.com

Objective – the aim of this study was to examine the clinical and geriatric characteristics of older adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who were transitioned to basal insulin therapy (BIT), as well as to assess its impact on glycemic control, the incidence of hypoglycemic episodes, and other clinically important outcomes in real-world clinical practice.

Material and methods. A single-center cohort study was conducted involving 66 patients aged 65 years and older with T2DM and glycated hemoglobin (HbA1c) levels above their individualized targets while receiving non-insulin glucose-lowering therapy (NIGLT). All participants underwent a comprehensive diabetological and geriatric assessment. Patients in the main group ($n = 39$) were switched to therapy with basal insulin (BI) analogues in combination with NIGLT. Patients in the comparison group ($n = 27$) underwent intensification of glucose-lowering therapy using only non-insulin agents. In the main group, data on glycemic control, frequency of hypoglycemic episodes, composition of glucose-lowering therapy, history of falls, and presence of atherosclerotic cardiovascular disease were collected after a median of 23 (20–24) months.

Results. The primary reason for initiating basal insulin analogues for therapy intensification was an HbA1c level exceeding the individualized target by more than 1.0–1.5% despite treatment with two or three non-insulin glucose-lowering agents. Following initiation of basal insulin analogues, HbA1c decreased from 9.60 [8.25–10.95] to 7.30 [6.60–7.90]% ($p < 0.001$), and fasting self-monitored blood glucose declined from 9.6 [8.0–11.1] to 8.0 [7.0–9.0] mmol/L ($p = 0.003$). Individualized HbA1c targets were achieved by 66.6% of patients, 35.9% had HbA1c levels below 7.0%. The incidence of mild hypoglycemia during BIT did not increase, and no severe hypoglycemic episodes occurred.

Conclusions. Initiation of BIT with basal insulin analogues in older adults with T2DM and geriatric syndromes leads to sustained improvement in glycemic control without increasing the incidence of hypoglycemic episodes. Given the high hypoglycemic potential of BI (with the possibility of excessive glycemic lowering), therapy reassessment – such as BI dose adjustment or even discontinuation may be warranted.

Keywords: elderly age, type 2 diabetes mellitus, basal insulin therapy, insulin therapy initiation



¹ Российский
университет
медицины

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

³ Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

⁴ Звенигородская
центральная
городская
больница

Влияние роста молодых людей на артериальное давление

С.А. Муслов, д.б.н., проф.¹, А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1, 2},
П.Ю. Сухочев³, Л.З. Гучукова⁴, А.А. Солодов, д.м.н., проф.¹,
А.И. Завьялова, к.м.н.¹, Ю.А. Васюк, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Сергей Александрович Муслов, muslov@mail.ru

Для цитирования: Муслов С.А., Мкртумян А.М., Сухочев П.Ю. и др. Влияние роста молодых людей на артериальное давление. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 34–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-34-37

Артериальная гипертензия представляет собой прямую угрозу здоровью и жизни пациентов. Она может быть самостоятельным заболеванием или же признаком патологии других органов и систем. В связи с этим особенно важно понимать влияние разных факторов на величину артериального давления. Нами исследованы параметры корреляционной связи роста с систолическим и диастолическим артериальным давлением у студентов Российского университета медицины, относящихся к одной возрастной группе. Артериальное давление измеряли электронным тонометром, рост – ростометром. Статистические расчеты и корреляционный анализ проводили с помощью программного обеспечения Excel Microsoft Office 2016 и SPSS IBM Statistics v. 26. Между рассматриваемыми признаками выявлена умеренная и слабая связь. Установлено, что с увеличением роста повышаются и показатели артериального давления. Уравнения линий тренда: САД = $56,384 \times h + 19,792$ мм рт. ст., ДАД = $7,328 \times h + 58,861$ мм рт. ст., где САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, h – рост. Однако сила связи, определяемая по абсолютному значению коэффициента корреляции, оказалась существенно ниже, чем таковая между артериальным давлением и индексом массы тела.

Ключевые слова: артериальное давление, рост, корреляция

Введение

Существуют веские причины полагать, что у людей и животных между ростом (h) и артериальным давлением (АД) имеет место такая же связь, как между высотой здания и необходимым давлением в насосе для подачи воды в него, при этом роль насоса, перекачивающего кровь, играет сердце. Так, у жирафов, высота которых может достигать 6 м, при этом 2 м приходится на шею, нормальное АД составляет 280/180 мм рт. ст., что примерно в два раза больше, чем у людей. При этом сердце жирафа весит около 11 кг, а толщина его мышечных стенок достигает 7,5 см. Так сердечно-сосудистая система борется с силой тяжести. Еще в 2017 г. J.M. Evans и соавт. отметили, что влияние размера тела на изменчивость артериального давления изучено недостаточно, и предположили, что отношения, связывающие ударный объем,

сердечный выброс и общее периферическое сопротивление с размером тела, могут объяснить существенную часть межсубъектной изменчивости АД [1]. У здоровых молодых людей была обнаружена значительная положительная корреляция между диастолическим артериальным давлением (ДАД) и параметрами, определяющими размер тела, в частности весом, ростом и площадью поверхности тела, в положении стоя, которая не наблюдалась в положении лежа. Ученые выдвинули гипотезу, что эта связь отражает большее увеличение сосудистой симпатической активности у крупных людей при ортостатической нагрузке. Кроме того, у испытуемых в положении лежа на спине в состоянии покоя отмечалась значительная положительная корреляция между систолическим артериальным давлением (САД) и размерами тела.



В предыдущих наших работах у лиц с ожирением была выявлена сильная связь между индексом массы тела (ИМТ) и САД, средняя – между ИМТ и ДАД ($r = 0,82$ и $r = -0,53$ соответственно). Во всем диапазоне ИМТ связь между коррелируемыми величинами оказалась слабой для ИМТ и САД ($r = 0,43$) и очень слабой для ИМТ и ДАД ($r = 0,06$) [2].

В работе Т.М. Сомовой и соавт. убедительно доказано, что при разработке нормативов и оценке АД у детей и подростков наряду с возрастом и полом необходимо учитывать рост [3]. При этом ученые теоретически обосновали прямую зависимость САД от роста – за счет гемодинамического удара, возникающего на время систолического притока.

Цель исследования

Целью настоящей работы стала оценка влияния роста на артериальное давление у лиц в возрасте от 18 до 20 лет.

Материал и методы

Для оценки гемодинамических закономерностей были выбраны студенты первого и второго курса лечебного и стоматологического факультетов Российского университета медицины.

В исследование были включены 264 студента и студентки, подписавшие информированное согласие на участие в нем.

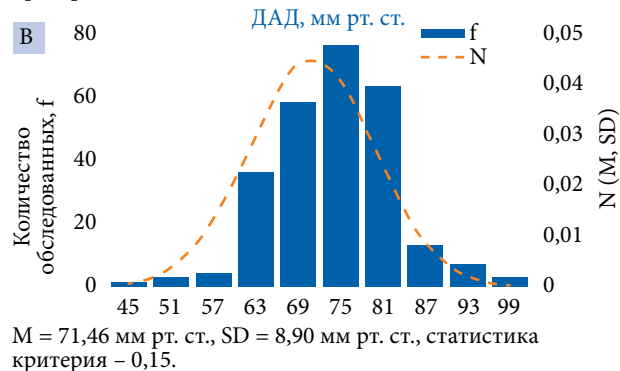
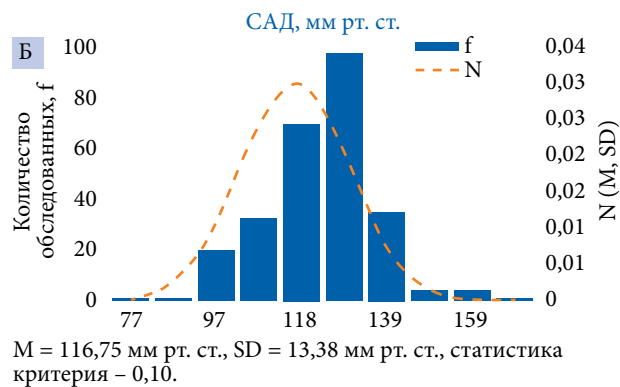
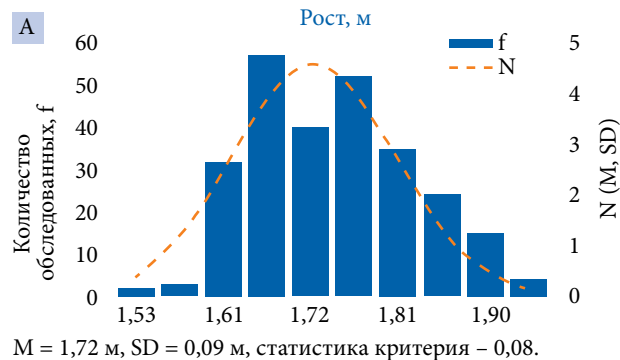
Для измерения артериального давления использовали электронный тонометр AND UA-777. Давление измерялось в положении сидя. Манжету располагали на 2–3 см выше локтевого сгиба. Рост определяли ростометром.

Статистические расчеты и корреляционный анализ проводили с помощью редактора таблиц Excel Microsoft Office 2016. Мерой корреляции (степени связи) между случайными величинами служил коэффициент, определяемый с помощью функционала КОРРЕЛ. При проверке на нормальность распределения переменных САД, ДАД и h применяли критерий Колмогорова – Смирнова и пакет программ SPSS IBM Statistics v. 26.

Результаты и их обсуждение

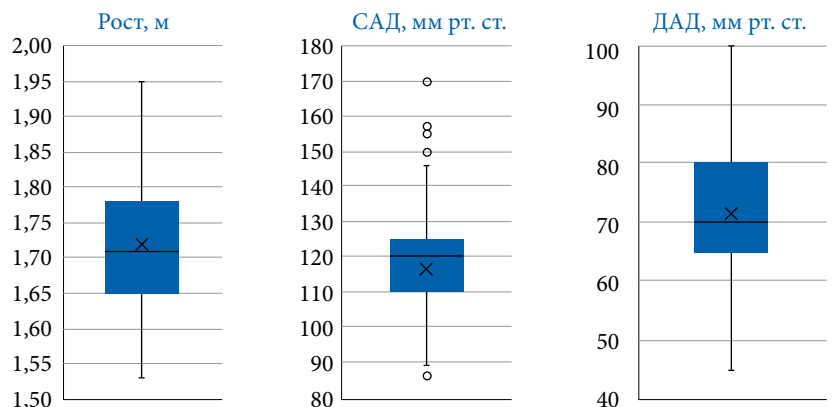
Среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) роста студентов составили $1,72 \pm 0,09$ м, САД – $116,75 \pm 13,38$ мм рт. ст., ДАД – $71,46 \pm 8,90$ мм рт. ст. (рис. 1). Коэффициент вариации переменных – 5,03, 11,46 и 12,45% соответственно, что свидетельствовало о значительной изменчивости роста и артериального давления в пределах одного возрастного периода. Минимальное значение роста составило 1,53 м, САД – 77 мм рт. ст., ДАД – 45 мм рт. ст., максимальное значение роста – 1,95 м, САД – 170 мм рт. ст., ДАД – 100 мм рт. ст. соответственно (рис. 2).

Все величины установлены с помощью критерия Колмогорова – Смирнова из библиотеки SPSS и расценены как нормально распределенные (статистика критерия – 0,08, 0,10 и 0,15 соответственно). Более детальный анализ показал, что их можно считать также распре-



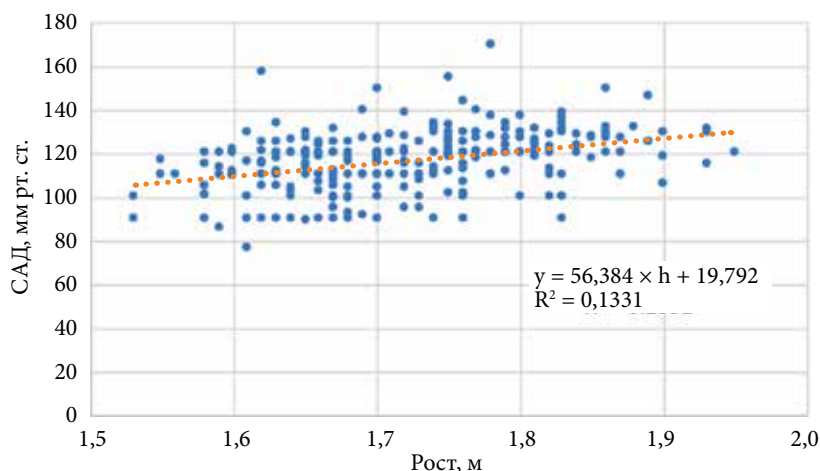
Примечание. f – эмпирическое распределение, N – теоретическое.

Рис. 1. Распределение обследованных по росту (А), САД (Б), ДАД (В)



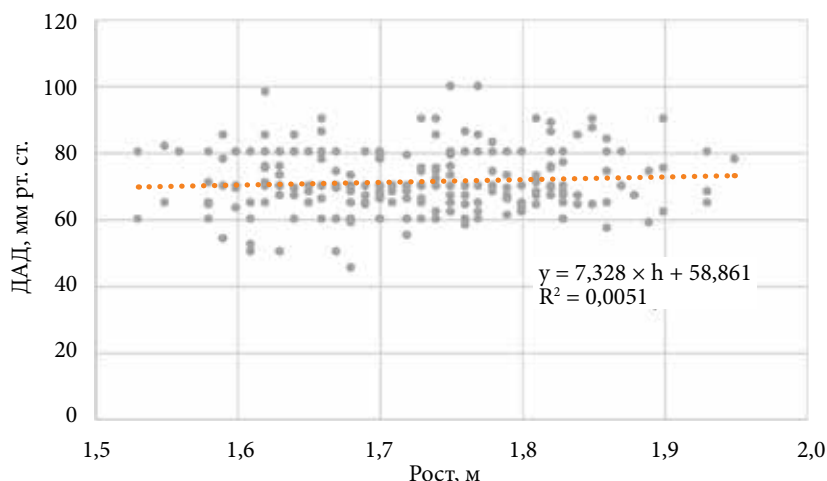
Примечание. Точки выброса определялись как данные, выходящие за границы полуторного межквартильного интервала.

Рис. 2. Диаграммы box-wiskers plot для роста, САД и ДАД



Примечание. Наклонная линия – линия тренда.

Рис. 3. Зависимость САД от роста



Примечание. Наклонная линия – линия тренда.

Рис. 4. Зависимость ДАД от роста

деленными логнормально (несимметричная колоколообразная кривая с наклоном вправо). Как известно, скошенные распределения имеют место, когда случайные величины не могут быть отрицательными или есть другая естественная граница (величина не может быть меньше определенного значения).

Применение других критериев нормальности распределения [4–9] свидетельствовало о том, что выводы по рассматриваемым переменным не так очевидны и требуют дополнительных исследований. Например, для h результаты тестов оказались следующими: тест Шапиро – Франка – $p\text{-value} = 0$ ($W' = 0,1066$), тест Д'Агостино – Пирсона – $p\text{-value} = 0,01021303$ ($K2 = 9,1682$), тест Харке – Бера – $p\text{-value} = 0,03609554$ ($JB = 6,6432$), критерий Крамера – Мизеса – $p\text{-value} = 0,00295316$ ($W = 0,2204$), тест Андерсона – Дарлинга – $p\text{-value} = 0,00206703$ ($W = 1,3113$). Необходимо отметить, что неопределенность в статистических выводах может быть обусловлена различиями в чув-

ствительности тестов к разным типам и размерам отклонений, а также размерами выборки данных. Эмпирическое и теоретическое нормальное распределение роста и АД студентов представлено на рис. 1. Установлено, что с увеличением роста студентов их АД увеличивается следующим образом: САД = $56,384 \times h + 19,792$ мм рт. ст., ДАД = $7,328 \times h + 58,861$ мм рт. ст., то есть со скоростью 56,34 и 7,32 мм рт. ст./м соответственно (рис. 3 и 4). Темпы повышения САД оказались в 7,7 раза больше, чем таковые ДАД. Таким образом, зависимость САД от роста студентов оказалась значительно сильнее, чем зависимость ДАД от роста, что не противоречит нормальной гемодинамике и может быть физиологически обосновано. Увеличению АД по мере увеличения роста испытуемых соответствует положительный наклон линии тренда, причем у САД он заметно больше. Линия тренда (график аппроксимирующей функции) позволяет установить тенденцию в изменении АД в зависимости от роста. У студентов степень корреляции между ростом и САД, оцениваемая по шкале Чеддока, характеризовалась как умеренная ($r = 0,36$, $p < 0,05$), между ростом и ДАД – как слабая ($r = 0,07$, $p > 0,05$, $p\text{-value} = 0,12$) [10]. Для лиц с дефицитом массы связь между ростом и САД оказалась слабее, чем для лиц с нормальной или избыточной массой тела либо с ожирением. Несколько выше степень корреляции САД с массой тела студентов (0,49). Кроме того, установленные коэффициенты корреляции (r) были значительно ниже выявленных у 90 здоровых детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет (для мальчиков – 0,88, для девочек – 0,76) [3]. Этот факт весьма интересен и требует дополнительного исследования.

Отметим, что для того, чтобы поднять кровь на 1 м, необходимо дополнительное АД из расчета $1000 \times 1,05 : 13,6$ (1,05 – плотность крови, 13,6 – плотность ртути), то есть 77,21 мм рт. ст., что по порядку величины соответствует полученному угловому коэффициенту САД – 56,384 мм рт. ст. (см. рис. 3).

В связи с установленной слабой корреляционной связью роста с АД можно предположить, что сердцу не приходится преодолевать действие силы тяжести, как бы высоко и вертикально ни находилась над ним голова. В этом случае восходящие и нисходящие сосуды головы и шеи образуют сифон (устройство, которое заставляет жидкость подниматься вверх без насоса), благодаря которому кровь поднимается к голове самотоком, а насосная задача сердца сводится к преодолению сопротивления сосудов и наполнению сифона [11].

Косвенно объяснить полученные данные также может теория кровотока, предложенная R. Marinelli и соавт. [12]. Ученые декларируют, что сердце не насос. Артерии выполняют вспомогательную функцию, имитируя функцию сердца и обеспечивая импульсы циркулирующей крови. При этом артерии расширяются, чтобы принять поступающую кровь, и сокращаются, чтобы обеспечить увеличение импульса крови за счет присущей ей как жидкости несжимаемости. Данная теория, опровергающая идею



о движении крови в организме благодаря АД, была предложена после того, как J.L. Bremer (1932 г.) заснял кровь очень раннего эмбриона, спонтанно циркулирующую токами еще до того, как начало функционировать сердце. Однако эта теория весьма экзотична и требует дополнительного анализа и проверки.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что данная работа рассматривает лишь один из аспектов проблемы и исследования в этом направлении должны быть продолжены.

Выводы

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

1. С увеличением роста на каждые 10 см значения САД повышаются на 5,63 мм рт. ст., ДАД – на 0,73 мм рт. ст. Установленные корреляционные связи между ростом и давлением являются умеренными и слабыми – $r = 0,36$ для САД и $r = 0,07$ для ДАД, а изучаемые случайные величины характеризуются выраженной дисперсией.

2. Сила корреляции между АД и ростом несколько меньше, чем между АД и ИМТ, что снижает значимость роста по сравнению со значимостью ИМТ при оценке АД у лиц молодого возраста.

3. Установленные коэффициенты корреляции существенно ниже, чем у лиц в возрасте от 7 до 17 лет, что требует дополнительного изучения. 🌐

Литература

1. Evans J.M., Wang S., Greb C., et al. Body size predicts cardiac and vascular resistance effects on men's and women's blood pressure. *Front. Physiol.* 2017; 8: 561.
2. Муслов С.А., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Индекс массы тела студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова и его связь с показателями здоровья. *Эффективная фармакотерапия*, 2020; 16 (17): 8–16.
3. Сомова Т.М., Мещеряков В.В. Роль фактора роста в нормировании и оценке артериального давления у детей и подростков. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2013; 16: 43–46.
4. Mbah A.K., Paothong A. Shapiro – Francia test compared to other normality test using expected p-value. *J. Stat. Comput. Simul.* 2014; 85: 3002–3016.
5. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965; 52: 591–611.
6. Shapiro S.S., Francia R.S. An approximate analysis of variance test for normality. *JASA*. 1972; 67 (337): 215–216.
7. Royston P. A pocket-calculator algorithm for the Shapiro-Francia test for non-normality: an application to medicine. *Stat. Med.* 1993; 12 (2): 181–184.
8. Anderson T.W., Darling D.A. A test of goodness of fit. *JASA*. 1954; 49 (268): 765–769.
9. D'Agostino R., Pearson E.S. Tests for departure from normality. Empirical results for the distributions of b_2 and $\sqrt{b_1}$. *Biometrika*. 1973; 60 (3): 613–622.
10. Орлов А.А., Орлов А.И. Коэффициенты корреляции: шкала Чеддока и значимость. *Контроллинг*. 2024; 94 (4): 28–37.
11. Резник Н.Л. Когда голова далеко от сердца. *Химия и жизнь*. 2010; 9: 40–43.
12. Marinelli R., Fuerst B., van der Zee H., et al. Srdce není čerpadlo (The heart is not a pump). *Vlnovagenetika.cz*, 2023.

Influence of Young People's Height on Blood Pressure

S.A. Muslov, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, P.Yu. Sukhochev³, L.Z. Guchukova⁴, A.A. Solodov, MD, PhD, Prof.¹, A.I. Zavyalova, PhD¹, Yu.A. Vasyuk, MD, PhD, Prof.¹

¹ Russian University of Medicine

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ Lomonosov Moscow State University

⁴ Zvenigorod Central City Hospital

Contact person: Sergey A. Muslov, muslov@mail.ru

Arterial hypertension is a direct threat to the health and life of patients. It can be an independent disease or a symptom of diseases of other organs and systems. In this regard, understanding the influence of various factors on human blood pressure is of particular importance.

We have investigated the parameters of the correlation between human height and systolic and diastolic blood pressure are studied using the example of students of the Russian University of Medicine of the same age group. Blood pressure was measured with an electronic tonometer; height – with a stadiometer. Statistical calculations and correlation analysis were performed using Excel Microsoft Office 2016 and SPSS IBM Statistics v. 26 software. A moderate and weak relationship between the signs was revealed, and it was established that with an increase in the height of students, their blood pressure increases. Trend line equations: $SBP = 56.384 \times h + 19.792$ mmHg, $DBP = 7.328 \times h + 58.861$ mmHg, where SBP is systolic blood pressure, DBP is diastolic blood pressure, and h is the respondent's height. However, the strength of the correlation, determined by the absolute value of the correlation coefficient, is significantly lower than that between blood pressure and the human body mass index.

Keywords: blood pressure, growth, correlation



¹ Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы
Минтруда России

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

Клиническая эффективность сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета

И.В. Гурьева, д.м.н., проф.^{1, 2}, О.В. Светлова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Гурьева, igurieva@mail.ru

Для цитирования: Гурьева И.В., Светлова О.В. Клиническая эффективность сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 38–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-38-48

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении сахарного диабета, сосудистые осложнения остаются основными причинами снижения качества жизни, высокой инвалидизации и смертности пациентов. На фоне глюкозотоксичности при сахарном диабете происходят изменения в сосудистой стенке: вследствие повышения синтеза вазоконстрикторов и прокоагулянтов, а также проницаемости базальной мембраны нарушается функционирование эндотелиальных клеток и всего микроциркуляторного русла. Именно с теорией глюкозотоксичности, как основополагающей, связывают формирование эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Ведущую роль в развитии этих осложнений играет состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки. При этом важное значение имеет нарушение синтеза гепарансульфата – важнейшего компонента гликокаликса, образующего активную хрупкую структуру на поверхности клеток эндотелия сосудов. Восполнение содержания гепарансульфата в структуре эндотелия на ранних стадиях развития патологии позволяет восстановить нарушенную проницаемость сосудистой стенки и предотвратить дальнейшее ее структурно-функциональное нарушение. С учетом сложных патофизиологических связей между гипергликемией и системной эндотелиальной дисфункцией особое значение для клинической практики имеет защита гликокаликса. Современные исследования раскрывают все новые аспекты положительного воздействия сулодексида на состояние сосудистой стенки. В статье рассмотрены основные фармакологические эффекты препарата, а также приведены результаты клинических исследований его эффективности при лечении пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, гликокаликс, сахарный диабет, сулодексид, сосудистые осложнения

Введение

Согласно данным Международной федерации диабета, более 425 млн человек в мире страдают сахарным диабетом (СД), что позволяет расценить масштаб распространения данной патологии как глобальную эпидемию XXI в. [1].

В основе развития сосудистых осложнений СД лежит хроническая гипергликемия. Именно высокий уровень гликемии оказывает повреждающее

воздействие на эндотелий с развитием в дальнейшем эндотелиальной дисфункции. Это запускает каскад патологических изменений, которые в зависимости от места реализации имеют свои особенности. Коррекция данных нарушений в первую очередь включает адекватный гликемический контроль с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Однако с учетом многогранности метаболических и сосудистых изменений необходим



комплексный подход, направленный также на нормализацию реологических нарушений, ликвидацию гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. В этом случае используются различные по химической структуре лекарственные вещества: гликозаминогликаны (GAGs), антиоксиданты, витамины, гемодериваты и др. [2, 3].

В клинической практике у пациентов с диабетической микроангиопатией для достижения антиагрегантного, антитромботического, ангиопротективного и фибринолитического эффектов применяется сулодексид (препарат Вессел® Дуэ Ф компании «Альфасигма С.п.А.»). Сулодексид относится к группе GAGs. Он обладает способностью защищать гликокаликс. Кроме того, доказана его способность восстанавливать структуру эндотелиальных клеток, заряд базальной мембраны, корректировать умеренные реологические нарушения и снижать уровень альбуминурии.

В статье проанализированы актуальные данные отечественной и зарубежной литературы об эффективности сулодексида при сосудистых осложнениях сахарного диабета. Информация была собрана из таких баз данных, как Российская научная электронная библиотека, Medline, Scopus, PubMed, Cyberleninka.ru, New England Journal of Medicine.

Гликокаликс

Гликокаликс представляет собой слой макромолекул, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [4]. Выстилая люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток, гликокаликс в комбинации с эндотелием обеспечивает гомеостаз сосудистой сети. Эндотелий и гликокаликс совместно регулируют проницаемость и тонус сосудов, предотвращая возникновение микрососудистого тромбоза и подавляя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Целостное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании сосудистого русла [4].

Гликокаликс является лабильной структурой (гиалуронан, гепарансульфат, дерматансульфат, сиаловые кислоты), которая легко повреждается под воздействием различных факторов. При разрушении гликокаликса усиливается тромбообразование, развиваются отек тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, воспаление сосудистой стенки и гиперкоагуляция, а также нарушается регуляция сосудистого тонуса [4, 5].

Эндотелиальный гликокаликс очень хрупок, и его трудно измерить. На сегодняшний день для измерения характеристик эндотелиального гликокаликса *in situ ex vivo* широко используются два метода: атомно-силовая микроскопия и просвечивающая электронная микроскопия [4]. С помощью атомно-силовой микроскопии можно измерить длину и жесткость гликокаликса. Просвечивающая электронная микроскопия позволяет визуализировать структуры эндотелиального гликокаликса с самым высоким разрешением, доступным в настоящее время для микроскопии, хотя и требует сложной подготовки образцов (рис. 1) [4, 6].

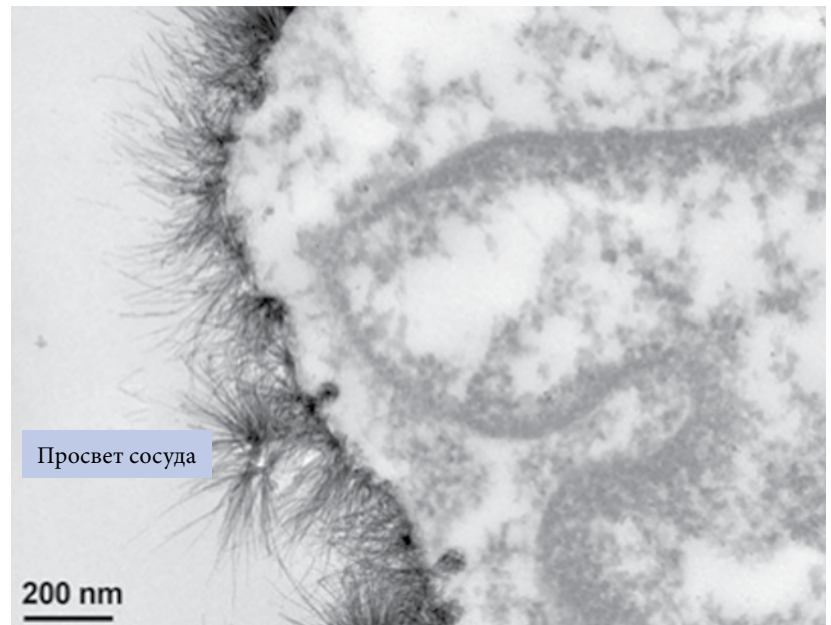


Рис. 1. Эндотелиальный гликокаликс (просвечивающая электронная микроскопия) [4]

Сулодексид

Сулодексид представляет собой смесь двух фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкой кишки свиней, – быстродвижущейся гепариноподобной фракции (гепарансульфат) (80%) и дерматановой фракции (дерматансульфат) (20%). Согласно химической номенклатуре, сулодексид классифицируется как глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат. Гепариновая фракция состоит из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Это один из наиболее биологически активных гликозаминогликанов, который по фармакологическим свойствам схож с гепарином благодаря своим сульфатированным доменам и способности связываться с белками, что приводит к высокому сродству с антитромбином III и возможности оказывать антикоагулянтное воздействие при меньшем влиянии на параметры системного свертывания в отличие от гепарина [7]. Дерматансульфат, состоящий из L-идуриновой кислоты и галактозамина, экспрессируется в различных тканях млекопитающих, особенно в коже, и, как полагают, играет важную роль в качестве кофактора в нескольких клеточных функциях. Уникальная структура сулодексида определяет специфические фармакологические характеристики препарата, а также его преимущества перед другими антитромботическими препаратами.

Дерматансульфат является элементом эндотелиального гликокаликса, то есть слоя протеогликанов, покрывающего обращенную в просвет сосуда поверхность эндотелия, он защищает эндотелий от внешних воздействий, восстанавливая его целостность при повреждениях [4, 7].

Дерматановая фракция также специфически взаимодействует с кофактором II гепарина, усиливая анти-тромботический эффект.



Уникальные фармакологические свойства сулодексида обусловлены его составом. В отличие от других гепаринов он может всасываться в кишечнике. Биодоступность по сравнению с внутривенным введением составляет от 20 до 60%, при этом медианное значение – 40%. Сулодексид при пероральном приеме всасывается в тощей и подвздошной кишках. Первый пик концентрации препарата в плазме наблюдается через два часа после приема, второй – через четыре – шесть часов. Концентрация препарата выравнивается примерно через 12 часов за счет медленного высвобождения сулодексида из органов-мишеней и в течение 48 часов остается постоянной [8]. Сулодексид также доступен для внутривенного и внутримышечного введения. После внутримышечной инъекции его биодоступность достигает 90%, после внутривенной инъекции максимальная концентрация отмечается в течение одного – четырех часов [7]. Сулодексид характеризуется длительным периодом полураспада. Он подвергается метаболизму в печени и выводится преимущественно почками (55%) и с желчью (24%). Сулодексид распределяется в эндотелии сосудов в концентрации, которая в 20–30 раз превышает концентрацию в других тканях. Благодаря высокому сродству с поверхностью эндотелия и низкому связыванию с белками плазмы сулодексид представляет собой перспективное терапевтическое средство для лечения сосудистых осложнений СД [7].

Эффекты

Ангиопротективное действие и защита гликокаликса. Восстановление и защита сосудистой стенки являются одними из ключевых свойств препарата, отличающих его от других антитромботических средств.

Ангиопротекция включает восстановление структурной целостности эндотелиальных клеток с нормализацией электрического заряда пор базальной мембраны сосудов.

Тропность сулодексида к эндотелию составляет около 90%. Как было отмечено ранее, после перорального приема концентрация препарата в эндотелиальных клетках превышает его содержание в других тканях в 20–30 раз, что обеспечивает выраженное и целенаправленное терапевтическое воздействие.

Недавними исследованиями подтверждена способность сулодексида подавлять экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что препятствует прогрессированию атеросклероза и тромбообразованию [7].

Сулодексид защищает эндотелиальный гликокаликс преимущественно благодаря гепарансульфату, который ингибирует гепараназу [7, 9]. Гепараназы обладают способностью отщеплять гепаринсульфатные цепи от гепаринсульфатных протеогликанов, что приводит к повреждению гликокаликса. Это повреждение способствует адгезии воспалительных клеток, накоплению липидов в интиме и высвобождению провоспалительных ферментов, способствующих прогрессированию бляшек при атеросклеротическом заболевании [7]. Последние исследования подтвердили способность сулодексида восстанавливать

функцию гликокаликса и защищать эндотелий при патологических состояниях, например при СД 2 типа или сепсисе [10, 11]. Внеклеточный матрикс также может подвергаться деградации под воздействием металлопротеиназ, которые являются протеолитическими ферментами, участвующими в развитии разных сосудистых патологий. Сулодексид проявляет антипротеолитические свойства, модулируя активность металлопротеиназ [8]. Ингибируя эти протеолитические ферменты, сулодексид сохраняет гликокаликс, уменьшает экстравазацию лейкоцитов и способствует стабильности атеросклеротических бляшек [9].

Антикоагулянтное и антитромботическое действие. Антитромботический эффект сулодексида реализуется через многочисленные механизмы.

Сулодексид эффективно подавляет активность основного элемента системы свертывания крови – фактора Ха. Одновременно с этим происходит стимуляция синтеза и высвобождение мощнейшего антиагреганта и вазодилататора – простаглицлина (PGI₂).

Препарат также улучшает реологические свойства крови за счет снижения плазменной концентрации фибриногена.

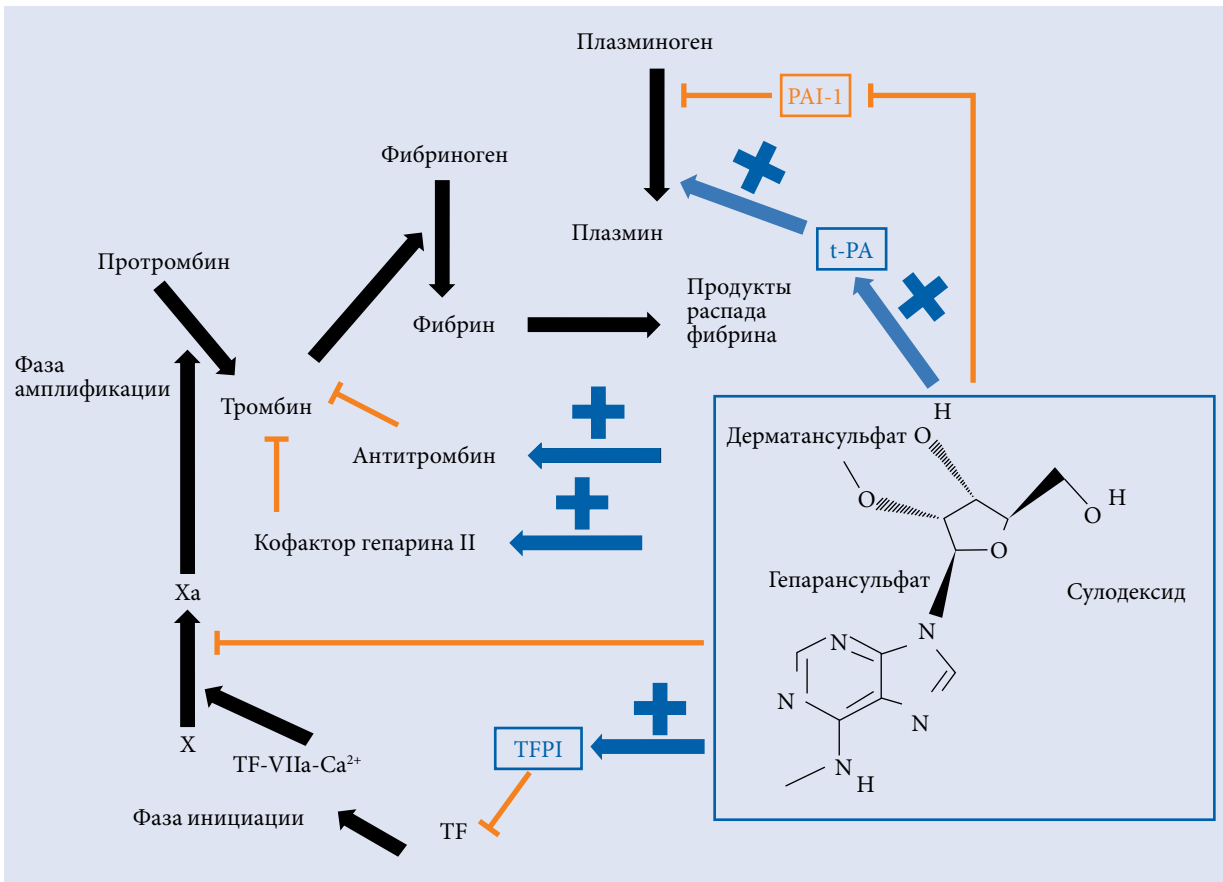
Согласно результатам современных исследований, сулодексид модулирует активность тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI), что усиливает антитромботический эффект.

Механизмы антитромботического, антикоагулянтного и фибринолитического действия сулодексида представлены на рис. 2 [7]. После перорального применения в рекомендованной дозе количество сулодексида и его производных после эффекта первого прохождения достаточно для индуцирования антитромботического действия без влияния на обычные параметры коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, активированный фактор X (Ха)). Таким образом, можно предположить, что сулодексид при пероральном применении не имеет антикоагулянтного действия.

Антитромботическое действие сулодексида, назначаемого внутрь, является результатом всех видов эффектов, оказываемых препаратом на стенку сосудов (ангиопротективное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие) и ингибирование адгезии тромбоцитов.

Профибринолитическое действие. Активно влияя на систему фибринолиза, сулодексид повышает концентрацию тканевого активатора плазминогена при параллельном снижении уровня его ингибитора (PAI-1). Данный эффект имеет особое значение у пациентов с тромбофилическими состояниями и антифосфолипидным синдромом, при которых нарушение фибринолиза играет ключевую роль в развитии тромботических осложнений. Помимо этого, профибринолитическая активность сулодексида обеспечивает реканализацию уже сформировавшегося тромба, что крайне важно при острых тромботических состояниях.

Примечательно, что на крысиной модели сулодексид способствовал рассасыванию тромба, в то время как уровни активатора плазминогена и его ингибитора



Примечание. PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, t-PA – тканевый активатор плазминогена, TF – тканевой фактор, TFPI – ингибитор тканевого фактора 1, X – фактор X, Ха – активированный фактор X, VIIa – активированный фактор VII, TF-VIIa-Ca²⁺ – комплекс.

Рис. 2. Механизмы антитромботического, антикоагулянтного и фибринолитического эффектов сулодексида (адаптировано, дополнено и воспроизведено из [7])

в плазме оставались стабильными, что указывает на способность сулодексида стимулировать локализованный фибринолиз [6, 7]. Более того, сулодексид обладает способностью ослаблять измененные фибринолитические реакции на повышенную активацию тромбина у пациентов с СД 1 типа [7].

В ряде исследований при окклюзионном поражении периферических артерий пероральный прием сулодексида снижал уровень PAI-1 и повышал уровень тканевого активатора плазминогена (t-PA) [7].

Гиполипидемическое действие. Дополнительным преимуществом сулодексида является способность влиять на липидный обмен. Препарат нормализует липидный профиль за счет снижения уровня триглицеридов и вязкости крови. Гиполипидемический эффект обусловлен повышением активности липопротеинлипазы, ответственной за расщепление триглицеридов в составе липопротеинов, что приводит к повышению катаболизма атерогенных фракций липопротеинов, а также к улучшению липидного спектра крови.

Противовоспалительное и антиоксидантное действие. Сулодексид снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза

опухоли α , интерлейкины (IL) 6 и 1 β , и подавляет активацию NF- κ B, ключевого транскрипционного фактора воспаления. Кроме того, сулодексид, ослабляя окислительный стресс за счет снижения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, препятствует повреждению гликокаликса. Повышая экспрессию антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, а также внутриклеточного глутатиона в эндотелиальных клетках человека, сулодексид предотвращает ишемический и окислительный стресс, что снижает апоптоз [12]. В условиях ишемии повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы может способствовать реализации защитного эффекта сулодексида.

Антипролиферативное свойство сулодексида заключается в торможении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что крайне необходимо, например, для предотвращения рестенозов после эндоваскулярных вмешательств.

Указанные плейотропные эффекты значительно расширяют терапевтический потенциал сулодексида у пациентов с сосудистыми осложнениями СД.



Установлено, что после стимуляции макрофагов *in vitro* сулодексид снижал высвобождение воспалительных цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов [7].

Было также показано, что назначение сулодексида при венозных язвах на ногах влияло на адгезию и трансмиграцию лейкоцитов через эндотелий, благодаря чему уменьшалась воспалительная реакция и улучшалось заживление ран [7, 13].

Использование сулодексида при осложнениях сахарного диабета основано на его способности защищать микрососудистое русло от повреждающего действия гипергликемии.

Применение при микрососудистых осложнениях сахарного диабета

Диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия – одно из наиболее серьезных последствий СД, во многом предопределяющее его прогноз. Данная патология является частой причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек, что обуславливает необходимость проведения гемодиализа и трансплантации почек [14]. Диабетическая нефропатия является серьезным предиктором смерти пациентов с СД [15].

В связи с вышесказанным важны раннее выявление диабетической нефропатии и интенсификация ее терапии.

Гипергликемия приводит к изменениям структуры почек: повышается образование и накопление мезангиального матрикса (коллагенов, фибронектина) в клубочках с гиперпродукцией профибриногенных факторов роста. Вследствие этого утолщается базальная мембрана клубочков и увеличивается объем мезангия. Гипергликемия также индуцирует внутриклубочковую гипертензию, гликозилирование белков базальной мембраны клубочков, нарушение синтеза GAGs, обеспечивающих селективную проницаемость почек, изменение зарядоселективности базальной мембраны [14, 15].

Размероселективность и зарядоселективность клубочкового аппарата почек в норме определяют проницаемость базальной мембраны клубочков. За счет размероселективности (наличие мембранных пор фильтрации диаметром не более 3 нм) происходит фильтрация небольшого количества низкомолекулярного белка. Отрицательный заряд поверхности базальной мембраны клубочков обеспечивается зарядоселективностью. Базальная мембрана клубочков состоит из центрального плотного темного слоя (*lamina densa*) и менее плотных светлых слоев – наружного (*lamina rara externa*) и внутреннего (*lamina rara interna*). Эти слои дополняют гликокаликс и белки плазмы [15]. Структурная основа *lamina densa* представлена коллагеном IV. В состав других слоев, богатых сульфатированными протеогликанами, входят многочисленные углеводные цепи, которые ковалентно связаны с белком, – гликозаминогликаны [15], благодаря которым поддерживается высокая гидрофильность базальной мембраны клубочков и ее

отрицательный заряд. Отрицательный заряд в свою очередь способствует отталкиванию низкомолекулярных веществ, в том числе альбуминов, имеющих меньший размер молекул, чем размер мембранных пор. Гепарансульфат является основным в составе GAGs базальной мембраны клубочков [14, 15]. Кроме того, на гепарансульфат приходится большая часть в составе протеогликанов гликокаликса.

При СД основной поломкой на уровне базальной мембраны клубочков признано нарушение метаболизма гепарансульфата [15]. В условиях гипергликемии снижается активность N-деацетилаз, которые отвечают за сульфатирование гепарансульфата. Встраиваясь в структуру базальной мембраны клубочков, недостаточно сульфатированные цепочки гепарансульфата не могут обеспечить достаточного отрицательного заряда мембраны. Зарядоселективность клубочкового фильтра утрачивается, и низкомолекулярные вещества не отталкиваются. Вследствие этого повышается мембранная проницаемость, и альбумин проникает через базальную мембрану клубочков. Это приводит к возникновению микроальбуминурии. При прогрессировании нарушений развивается протеинурия. Неполноценное сульфатирование цепочек гепарансульфата на эндотелии других сосудов также приводит к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Применение сулодексида при диабетической нефропатии обеспечивает восстановление целостности, избирательной проницаемости и зарядоселективности базальной мембраны клубочков [14]. Препарат уменьшает толщину базальной мембраны клубочков и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, а также положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки [14].

С целью оценки эффективности сулодексида при диабетической нефропатии М.С. Новикова и соавт. провели метаанализ десяти зарубежных исследований, опубликованных с 2005 по 2013 г. Ученые проанализировали данные 2770 пациентов с СД 1 типа. Установлено, что терапия сулодексидом сопровождалась значительным снижением экскреции белка с мочой. В группе сулодексида у 220 (17,7%) пациентов было достигнуто снижение экскреции альбумина как минимум на 50% по сравнению со 141 (11,5%) пациентом в группе плацебо. Отношение шансов (ОШ) у пациентов с терапевтическим успехом между группами сулодексида и плацебо составило 3,28 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,34–8,06 ($p = 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о ренопротективном эффекте сулодексида у пациентов с СД и микро- и макроальбуминурией, а также могут быть основанием для применения сулодексида при диабетической нефропатии, в частности для предотвращения развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [16].



Клинические исследования продемонстрировали медленное улучшение функции почек при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина в комбинации с диуретиками и блокаторами кальциевых каналов для блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17].

По мере получения более четких представлений о патофизиологических механизмах диабетической нефропатии клиническим испытаниям было подвергнуто несколько новых терапевтических агентов, включая моноклональные антитела к трансформирующему фактору роста β (TGF- β) [16] и моноклональные антитела к фактору роста соединительной ткани (CTGF) [17].

Диабетическая ретинопатия. Диабетическая ретинопатия является основной причиной впервые возникшей слепоты у лиц трудоспособного возраста в развитых странах, в частности она поражает от 2 до 5% населения [18]. Диабетическая ретинопатия – микрососудистое осложнение СД, при котором вследствие хронической гипергликемии и высокого уровня конечных продуктов гликирования (AGEs) происходит повреждение микрососудов сетчатки. Первыми микроскопическими изменениями считаются утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки и дегенерация перicytтов, которые нарушают целостность стенки капилляра, а затем приводят к потере перicytтов. Коллаген постепенно замещает GAGs базальной мембраны, что вызывает изменение проницаемости сосудов. Эти нарушения в конечном итоге приводят к кровоизлияниям из капилляров сетчатки, а также к микроаневризмам. Если кровоизлияния сохраняются, сывороточные белки и липиды оседают в сетчатке, образуя твердый экссудат. Последующая потеря зрения обусловлена возникновением кровоизлияний, окклюзий вен и артерий сетчатки, макулярного отека и отслойки сетчатки.

Было высказано предположение, что измененный метаболизм GAGs у пациентов с СД может быть распространенным патогенетическим фактором при диабетических сосудистых заболеваниях [18].

Дополнительным доказательством того, что диабетическая ретинопатия и нефропатия имеют общий патогенез (истощение гликозаминогликанов базальной мембраны), являются результаты исследования WESDR. Это эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии, в ходе которого сообщалось о перекрестной связи микроальбуминурии с ретинопатией у больных СД. Замена гликозаминогликанов коллагеном приводила к утолщению базальной мембраны как в сетчатке, так и в почках.

В настоящее время существует несколько вариантов лечения диабетической ретинопатии, но нет единого фармакологического подхода.

В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании DRESS оценивали эффективность сулодексида для лечения твердых экссудатов при непролиферативной диабетической ретинопатии у 130 пациентов с СД 1 и 2 типов [18]. В каждой группе было по 65 больных, получавших перорально 50 мг (500 ЛЕ)/сут сулодексида или со-

ответствующую дозу плацебо в течение 12 месяцев [18].

Уменьшение количества твердых экссудатов наблюдалось у 39,0% пациентов группы сулодексида (95% ДИ 28–50%) по сравнению с 19,3% пациентов контрольной группы (95% ДИ 6–33%). Это различие было статистически значимым (критерий хи-квадрат, $p = 0,005$).

При поражении обоих глаз шансы на успех были ниже (относительный риск (ОР) 0,430 (95% ДИ 0,190–0,969); $p = 0,042$). Повышенный уровень холестерина снижал эффективность лечения сулодексидом (ОШ 0,311 (95% ДИ 0,103–0,940; $p = 0,039$)), в то время как повышенный уровень липопротеинов высокой плотности оказывал противоположное влияние (ОШ 2,458 (95% ДИ 1,045–5,780; $p = 0,039$)). Сулодексид также способствовал нормализации системной сосудистой проницаемости и метаболизма GAGs.

В данном исследовании приняли участие пациенты с легкой степенью ретинопатии и относительно хорошим зрением, в связи с чем было сделано предположение, что сулодексид может быть эффективен на ранних стадиях экссудации, когда еще не произошло необратимого повреждения стенки сосуда [11]. К факторам, уменьшающим вероятность успеха лечения, отнесены двустороннее поражение глаз и повышенный уровень общего холестерина, к факторам, увеличивающим вероятность успеха лечения, – повышенный уровень липопротеинов высокой плотности. Доля пациентов с нежелательными явлениями достоверно не различалась между группами лечения ($p = 0,3263$). Один пациент в группе лечения и два пациента в контрольной группе сообщили о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта [7, 11].

При наличии необратимого повреждения органа зрения возможна активация других метаболических путей и патологических факторов, в частности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые могут не реагировать на фармакодинамику сулодексида [18]. Целесообразно дальнейшее изучение применения сулодексида у пациентов с более тяжелой формой диабетической ретинопатии и/или снижением зрения из-за макулярного отека. При положительных результатах сулодексид может быть использован в качестве дополнительного средства к лазерной терапии или анти-VEGF-препаратам, которые являются современным стандартом лечения [18].

Кровоизлияния на глазном дне при диабетической ретинопатии также могут быть обусловлены ослаблением плотных связей эндотелия, вызванным VEGF. Вероятно, на состояние глазного дна способны воздействовать другие патогенные факторы, повышающие проницаемость сосудов, на которые лечение сулодексидом не влияет. Это может привести к частичному ответу на сулодексид.

В исследованиях *in vitro* и на животных моделях (крысы со стрептозотацин-индуцированным СД) показано, что сулодексид способен восстанавливать эндотелий или предотвращать его повреждение и улучшать зависящее от эндотелия расслабление мелких артерий.



В недавних исследованиях продемонстрировано, что пероральный прием сулодексида у пациентов с СД 2 типа повышал доступность предшественников для синтеза гликозаминогликанов, тем самым улучшая размер эндотелиального гликокаликса в сосудах сетчатки [19].

Недавнее функциональное исследование *ex vivo*, проведенное E.W. Böhm и соавт., показало, что сулодексид оказывал защитное воздействие в отношении вызванной гипергликемией эндотелиальной дисфункции в сосудах сетчатки свиней. Изолированные артериолы сетчатки свиней инкубировали с высококонцентрированными растворами глюкозы с сулодексидом и без него. В группе с высокими содержанием глюкозы видеомикроскопия выявила эндотелийзависимую вазодилатацию, сопровождающуюся повышенным образованием активных форм кислорода и прооксидантных окислительно-восстановительных ферментов, таких как NOX4 и NOX5. Совместная инкубация с сулодексидом устраняла эти эффекты в зависимости от концентрации глюкозы [20]. Кроме того, было установлено, что воздействие высоких концентраций глюкозы на эндотелиальные клетки сетчатки человека ускоряет старение. Это явление было связано со снижением трансэндотелиального электрического сопротивления, повышенным внутриклеточным окислительным стрессом и активацией гена p53. Высокие концентрации глюкозы также способствуют экспрессии ферментов, регулирующих синтез IL-6 и VEGF-A. Однако лечение сулодексидом смягчало эти эффекты, приводя к увеличению трансэндотелиального электрического сопротивления и снижению секреции цитокинов.

Кроме того, в ряде исследований продемонстрированы защитные свойства сулодексида в отношении эндотелиальных клеток сетчатки человека, подверженных воздействию высоких концентраций глюкозы или конечных продуктов гликирования. Сулодексид ослаблял эффекты AGEs-рецепторов за счет ингибирования воспалительного пути PLA2/COX-2/VEGF и противодействия активности транскрипционного фактора NF-κB.

В исследовании с участием пациентов мужского пола с СД 2 типа и здоровых добровольцев, получавших сулодексид перорально в дозе 200 мг (2000 ЛЕ)/сут, установлено, что через восемь недель лечения толщина гликокаликса сетчатки значительно увеличилась относительно исходного уровня как в группе СД, так и в контрольной группе. Скорость транскапиллярного выведения альбумина, показателя проницаемости капилляров, была повышена у пациентов с СД по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако при лечении сулодексидом этот показатель пришел в норму. Кроме того, у пациентов с СД после лечения сулодексидом наблюдалось снижение активности ферментов, разрушающих гликокаликс, таких как гиалуронидаза, что подчеркивало эффективность сулодексида в защите эндотелиального гликокаликса [20].

Воздействие сулодексида на эндотелиальную функцию и секрецию VEGF-A эндотелиальными клетками сетчатки человека позволяет рассматривать его в качестве дополнительного средства терапии наряду с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов при макулярном отеке.

Нарушения микроциркуляции сетчатки связаны с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертей. Было показано, что у пациентов с диабетической ретинопатией как ее тяжесть, так и прогрессирование являются определяющими факторами сердечно-сосудистых исходов. Так, установлена связь тромбоза вен сетчатки с повышенным риском развития инсульта, инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий и наступления смерти от всех причин [21].

Пациентам с сосудистыми заболеваниями сетчатки может потребоваться антикоагулянтная терапия и по другим показаниям, например по поводу фибрилляции предсердий. В клинических исследованиях, в которых анализировался потенциал сулодексида в отношении профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен, продемонстрирован его высокий потенциал, не уступающий другим антикоагулянтам, в частности антагонисту витамина К аценокумаролу. Кроме того, частота кровотечений была ниже в группе, получавшей сулодексид, что указывает на хорошую эффективность и безопасность при длительном применении при сосудистых осложнениях СД [9]. Совместное применение сулодексида и антикоагулянтов не рекомендовано ввиду возможной синергии антикоагулянтного эффекта и увеличения риска кровотечений. В последнее время появляются работы совместного применения сулодексида с антикоагулянтами. Для оценки целесообразности такого назначения требуется более длительное наблюдение.

В метаанализе, проведенном A.A. Bignamini и соавт., эффективность сулодексида оценивалась исходя из результатов 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 2074 пациентов с СД 1 и 2 типов. Средний возраст больных составил 58,8 года. Из них 66% были мужчины, 34% – женщины. Было выявлено, что сулодексид уменьшал последствия диабетической ретинопатии, увеличивал безболевою и максимальную дистанцию ходьбы на тредмиле при заболеваниях артерий нижних конечностей, ускорял заживление трофических язв, связанных с СД, и снижал скорость выведения альбумина у пациентов с нефропатией, не увеличивая риск развития нежелательных явлений [22, 23].

Сулодексид оказался эффективным в лечении осложнений со стороны периферических сосудов у пациентов с СД. Такая терапия ассоциировалась с увеличением способности к ходьбе и расстояния, пройденного до появления боли, ускорением заживления язв нижних конечностей, а также со снижением выведения альбумина с мочой у па-



циентов с нефропатией разной степени тяжести [22, 23].

Интерес могут представлять исследования по оценке влияния сулодексида на функцию почек при СД 1 и 2 типов. Гипотеза о том, что сулодексид оказывает большее влияние на почки при СД 1 типа, подтвержденная результатами приведенного выше метаанализа, может быть оправдана, поскольку при СД 1 типа нефропатия в основном обусловлена данным заболеванием, тогда как при СД 2 типа она нередко неоднородна по этиологии и, следовательно, менее чувствительна к действию сулодексида.

В исследовании С.Г. Онучина и соавт. была оценена эффективность включения сулодексида в комплексную терапию больных СД 2 типа с синдромом диабетической стопы и диабетической нефропатией. В проспективное сравнительное исследование были включены 65 пациентов, 30 из которых получали сулодексид на фоне стандартной сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии. Остальные 35 человек вошли в группу контроля. Период активного лечения составил 12 месяцев. Оценка отдаленных результатов проведена через три года.

Применение сулодексида сопровождалось значимым снижением протеинурии, уровня креатинина, повышением скорости клубочковой фильтрации, а также снижением уровня С-реактивного белка, что указывает на нефропротективный эффект и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Клинически это выражалось в более быстром заживлении язвенных дефектов (5–10 против 18 недель в контрольной группе), меньшей частоте ампутаций (10 против 35% через три года), снижении частоты рецидивов язвенных поражений (15 против 50%), а также в более низкой летальности (5 против 12 случаев).

Таким образом, включение сулодексида в комплексную терапию пациентов с СД 2 типа и тяжелыми сосудистыми осложнениями способствовало достижению устойчивого положительного эффекта, обеспечив нефропротекцию, уменьшение сосудистых осложнений и улучшение отдаленного прогноза [24].

Применение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Сулодексид также продемонстрировал эффективность при лечении сердечно-сосудистой патологии. Проведено много исследований, в которых было доказано, что сулодексид является потенциально эффективным препаратом для лечения варикозного расширения вен, хронической венозной недостаточности и тромбоза глубоких вен.

В. Bikdeli и соавт. был проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с целью определить эффективность и безопасность сулодексида по сравнению с таковыми контроля (плацебо или отсутствие лечения) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [25].

В данный метаанализ вошли исследования, в которые были включены больные СД 2 типа с повышенным соотношением белка и креатинина в моче [26], а также пациенты с СД 2 типа с нарушением функции почек и значительной протеинурией [25, 27].

Исходы включали смерть от всех причин, сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и кровотечение. В метаанализ было включено шесть РКИ с участием 7596 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 11,6 месяца. В анализ вошли исследования сулодексида у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, а также у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей и диабетической нефропатией. Применение сулодексида было связано со снижением риска смерти от всех причин (ОШ 0,67 (95% ДИ 0,52–0,85); $p = 0,001$), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 0,44 (95% ДИ 0,22–0,89); $p = 0,02$), инфаркта миокарда (ОШ 0,70 (95% ДИ 0,51–0,96); $p = 0,03$) и незначительным снижением риска инсульта (ОШ 0,78 (95% ДИ 0,45–1,35); $p = 0,38$) по сравнению с контролем. Терапия сулодексидом также ассоциировалась со значительным снижением вероятности развития венозной тромбоэмболии (ОШ 0,44 (95% ДИ 0,24–0,81); $p = 0,008$), включая развитие тромбоза глубоких вен (ОШ 0,41 (95% ДИ 0,26–0,65); $p < 0,001$), но не развития тромбоэмболии легочной артерии (ОШ 0,92 (95% ДИ 0,40–2,15); $p = 0,86$). Частота кровотечений в двух группах достоверно не различалась (ОР 1,14 (95% ДИ 0,47–2,74); $p = 0,48$) [25]. На основании анализа данных шести РКИ сделано заключение об эффективности применения сулодексида по различным клиническим показаниям. Так, сулодексид способствует снижению вероятности наступления смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда и тромбоза глубоких вен без существенного увеличения частоты кровотечений. Однако целесообразны дополнительные исследования препарата [25].

В метаанализе, проведенном R.H.G.O. Engberink и соавт., оценивалось антигипертензивное действие сулодексида [28].

Исследователи изучили результаты восьми РКИ, в которых приняли участие в общей сложности 3019 человек. В метаанализ также вошли исследования с участием пациентов с диабетической нефропатией. В шести из восьми РКИ изучались возможные антиальбуминурические эффекты сулодексида у пациентов с СД. В три из них были включены пациенты только с микроальбуминурией, в одно – пациенты только с макроальбуминурией, в два – пациенты как с микро-, так и с макроальбуминурией [28].

Эффективность лечения сулодексидом оценивалась в течение как минимум четырех недель. Артериальное давление (АД) измерялось в начале и по окончании лечения [28].



Средний возраст больных составлял 61 год, а среднее исходное АД – 135/75 мм рт. ст.

По сравнению с контрольной группой в группе сулодексида отмечалось значительное снижение систолического (-2,2 мм рт. ст. (95% ДИ 0,3–4,1); $p = 0,02$) и диастолического (-1,7 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6–2,9); $p = 0,004$) АД. У пациентов с артериальной гипертензией наблюдалось наиболее выраженное снижение систолического и диастолического АД (-10,2/-5,4 мм рт. ст.; $p < 0,001$). На фоне лечения сулодексидом отмечалось более значимое снижение систолического ($r_2 = 0,83$; $p < 0,001$) и диастолического ($r_2 = 0,41$; $p = 0,02$) АД относительно исходного значения. Кроме того, снижение систолического ($r_2 = 0,41$; $p = 0,03$) и диастолического ($r_2 = 0,60$; $p = 0,005$) АД было достоверно связано со снижением альбуминурии [28].

Заключение

В некоторых клинических исследованиях встречаются неоднозначные данные об эффективности сулодексида при диабетической микроангиопатии.

Гликозаминогликаны могут изменять толщину и анионные заряды базальной мембраны клубочков почек, влияя таким образом на ее проницаемость [27, 29]. Снижение состава гликозаминогликанов в базальной мембране клубочков, особенно в гепарансульфате, связано с диабетической болезнью почек [30]. Потеря целостности базальной мембраны клубочков может быть причиной трансформации микроальбуминурии в макроальбуминурию и протеинурию, а также прогрессирования терминальной почечной недостаточности. Однако в двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях E.J. Lewis и соавт. у пациентов с СД, микро- и макроальбуминурией сулодексид не снижал экскрецию альбумина с мочой по сравнению с плацебо [26].

G. Gambaro и S. Coccheri также оценивали влияние сулодексида на диабетическую нефропатию и опровергли выводы E.J. Lewis и соавт. [31, 32]. Отрицательные результаты, полученные E.J. Lewis и соавт., исследователи объясняли, во-первых, тем, что препарат был протестирован только на активность гепариновой фракции без учета дерматансульфата, который составляет пятую часть активных компонентов сулодексида, во-вторых, тем, что при использовании максимальных доз сопутствующих препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, почти не учитывался дополнительный эффект сулодексида. В-третьих, у пациентов, включенных в Collaborative Study Group, была более тяжелая форма диабетической нефропатии, чем у пациентов в предшествующих исследованиях. Настоящий метаанализ показал, что сулодексид может эффективно снижать экскрецию белка с мочой, а также увеличивать долю пациентов, достигающих терапевтического успеха [15].

Сулодексид способен оказывать нефропротективный эффект, восстанавливая ионную селективность базальной мембраны клубочков и ее проницаемость.

Предполагается, что сулодексид снижает протеинурию и улучшает функцию почек посредством ингибирования протеинкиназы C- β III, киназы, регулируемой клеточным сигналом фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), и гепараназы 1 [33].

Лечение сосудистых заболеваний сетчатки, включая диабетическую ретинопатию и тромбоз вен сетчатки, сопряжено со значительными трудностями, поскольку макулярный отек является основной причиной потери зрения. Стандартные методы лечения, такие как интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов или стероидов, эффективны, но имеют ряд ограничений. К ним относятся риск осложнений инвазивных процедур, инфекционный эндофталмит, отслойка сетчатки, повышение внутриглазного давления или кровоизлияние. Указанные факторы могут снизить приверженность пациентов лечению и потребовать тщательного контроля состояния глазного дна, что приводит к высокому проценту случаев прекращения лечения [34]. В этом контексте сулодексид представляется перспективным терапевтическим средством благодаря способности воздействовать на макулярный отек – основную причину потери зрения при сосудистых заболеваниях сетчатки [35].

Строгий контроль гликемии и АД при СД, особенно при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, и усиленное многофакторное лечение считаются первым шагом к снижению риска развития не только ретинопатии и нефропатии, но и сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, заболевания периферических артерий [22].

С 2005 г., когда начали применяться агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), с 2006 г., когда стали использоваться ингибиторы дипептидилпептидазы 4, и вплоть до недавних дней, когда были применены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), терапевтический арсенал средств для лечения СД значительно расширился [21]. Эти препараты были разработаны в первую очередь для улучшения контроля гликемии. Однако клинический эффект некоторых из них, особенно агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2, в отношении наступления сердечно-сосудистой смерти и развития диабетической нефропатии вышел далеко за рамки метаболического контроля. Это позволило предположить, что данные препараты могут также воздействовать на мишени, не связанные с метаболизмом глюкозы, и оказывать благоприятное плеiotропное воздействие на осложнения диабета. В то же время до конца неизвестно, как они влияют на прогрессирование диабетической ретинопатии, синдрома диабетической стопы и состояния периферических артерий. Некоторые исследователи высказали опасения по поводу риска ухудшения состояния периферических артерий при применении ингибитора SGLT-2 канаглифлозина [22].



Следовательно, по-прежнему необходимы препараты, эффективные в отношении профилактики и лечения указанных выше осложнений, а также в отношении снижения общей инвалидизации пациентов с СД. Поэтому назначение сулодексида при использовании современных сахароснижающих препаратов (агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2) не только не теряет целесообразности, но и приобретает важное стратегическое значение.

Таким образом, сосудистые осложнения СД могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение. Регулярный самоконтроль и достижение целевых показателей гликемии являются основополагающими подходами к предупреждению или замедлению развития осложнений СД. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии сосудистых осложнений СД является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений

гликокаликса. Поэтому перспективным направлением считается использование препаратов из группы гликозаминогликанов с высоким тропизмом к сосудистой стенке.

Наличие разных форм и способов введения (внутримышечно, инфузионно, перорально) сулодексида позволяет широко использовать его как в стационарных, так и в лабораторных условиях.

Сулодексид в отличие от других антитромботических препаратов обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечений на фоне его применения низкий.

В клинических исследованиях продемонстрировано, что применение сулодексида в клинической практике открывает новые возможности в лечении пациентов с микрососудистыми осложнениями СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это позволяет достичь оптимального терапевтического результата и улучшить прогноз заболевания. 🌐

Литература

1. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Маркова М.В., Чернокнижная С.С. Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости ипидакрина в лечение пациентов с диабетической полиневропатией (исследование ДИАМАНТ). Медицинский алфавит. 2024; (2): 26–32.
2. Dehdashtian E., Mehrzadi S., Yousefi B., et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2018; 193: 20–33.
3. Deng Y., Han X., Yao Z., et al. PPAR α agonist stimulated angiogenesis by improving endothelial precursor cell function via a NLRP3 inflammasome pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42 (6): 2255–2266.
4. Foote C.A., Soares R.N., Ramirez-Perez F.I., et al. Endothelial glycocalyx. *Compr. Physiol.* 2022; 12 (4): 3781–3811.
5. Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. и др. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 11 (2): 6–17.
6. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542.
7. Böhm E.W., Buonfiglio F., Korb C.A., et al. Potential of sulodexide in the treatment of diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.* 2025; 125 (4): 291–307.
8. Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский совет.* 2023; 17 (6): 289–298.
9. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17 (1): 31–38.
10. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8 (53): 91350–91361.
11. Ying J., Zhang C., Wang Y., et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1172892.
12. Bontor K., Gabryel B. Sulodexide increases glutathione synthesis and causes pro-reducing shift in glutathione-redox state in HUVECs exposed to oxygen-glucose deprivation: implication for protection of endothelium against ischemic injury. *Molecules.* 2022; 27 (17): 5465.
13. Ligi D., Croce L., Mosti G., et al. Chronic venous insufficiency: transforming growth factor- β isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (10): 2206.
14. Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (6): 2333–2340.
15. Новикова М.С., Котешкова О.М., Анциферов М.Б. Сулодексид: мета-анализ терапии диабетической нефропатии и обзор литературы. *Фарматека.* 2021; 12: 12–20.
16. Li R., Xing J., Mu X., et al. Sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 6275–6283.
17. Adler S.G., Schwartz S., Williams M.E., et al. Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (8): 1420–1428.
18. Song J.H., Chin H.S., Kwon O.W., et al. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (6): 829–837.
19. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53 (12): 2646–2655.



20. Dauth A., Bręborowicz A., Ruan Y., et al. Sulodexide prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress in porcine retinal arterioles. *Antioxidants*. 2023; 12 (2): 388.
21. Kaczmarek B., Kozłowska M., Narbutt J., et al. Concentrations of selected acute phase proteins in patients with chronic venous insufficiency treated with Sulodexide. Part 1. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2023; 40 (1): 126–133.
22. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (3): 1483–1513.
23. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (7): 1427–1439.
24. Онучин С.Г., Онучина Е.Л., Поздняк А.О. и др. Комплексная терапия пациентов с синдромом диабетической стопы и диабетической нефропатией с использованием сулодексида: закрепление результата. *Практическая медицина*. 2015; 1 (86): 107–113.
25. Bikdeli B., Chatterjee S., Kirtane A.J., et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (8): 908–918.
26. Lewis E.J., Lewis J.B., Greene T., et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (5): 729–736.
27. Packham D.K., Wolfe R., Reutens A.T., et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (1): 123–130.
28. Engberink R.H.G.O., Rorije N.M.G., Lambers Heerspink H.J., et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (6): 1245–1253.
29. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2010; 3: 99–105.
30. Miner J.H. Glomerular filtration: the charge debate charges ahead. *Kidney Int.* 2008; 74 (3): 259–261.
31. Gambaro G. Discounting the efficacy of sulodexide in diabetic nephropathy is premature. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60 (1): 169–170.
32. Coccheri S. Game not over for sulodexide. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (3): 467.
33. Liu Y.N., Zhou J., Li T., et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating Klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 4989847.
34. Hertzberg S.N.W., Jørstad Ø.K., Petrovski B.E., et al. Transition from laser to intravitreal injections for diabetic retinopathy: hospital utilization and costs from an extended healthcare perspective. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022; 19 (19): 12603.
35. Niderla-Bielińska J., Bartkowiak K., Ciszek B., et al. Sulodexide inhibits angiogenesis via decreasing DLL4 and Notch1 expression in mouse proepicardial explant cultures. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2019; 33 (2): 159–169.

Clinical Efficacy of Sulodexide in Patients with Vascular Complications of Diabetes Mellitus

I.V. Gurieva, MD, PhD, Prof.^{1,2}, O.V. Svetlova, MD, PhD¹

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise of the Ministry of Labor of the Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Irina V. Guryeva, igurieva@mail.ru

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus, vascular complications remain the main causes of a decrease in the quality of life, high disability and mortality of patients. Against the background of glucose toxicity in diabetes mellitus, changes occur in the vascular wall: against the background of increased synthesis of vasoconstrictors, procoagulants, increased permeability of the basement membrane, the functioning of endothelial cells and the entire microcirculatory system is disrupted. It is with the theory of glucose toxicity, as the fundamental one, that the formation of endothelial dysfunction and the development of microvascular complications of diabetes mellitus are associated. The leading role in the development of these complications is played by the condition of the endothelium and the basement membrane of the vascular wall. In this case, it is important to disrupt the synthesis of heparan sulfate, the most important component of glycocalyx, which forms an active fragile structure on the surface of vascular endothelial cells. Replenishment of the heparan sulfate content in the endothelial structure at the early stages of pathology development makes it possible to restore the impaired permeability of the vascular wall and prevent further development of its structural and functional disorders. Therefore, the protection of glycocalyx is of particular importance for clinical practice, given the complex pathophysiological links between hyperglycemia and systemic endothelial dysfunction. Modern research reveals all new aspects of the effect of sulodexide on the condition of the vascular wall. The article discusses the main pharmacological effects of the drug, as well as the results of clinical studies of its effectiveness in the treatment of patients with diabetic retinopathy and nephropathy.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, glycocalyx, diabetes mellitus, sulodexide, vascular complications

ЗРИ В КОРЕНЬ СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

**Повреждение гликокаликса –
первопричина сосудистых
заболеваний¹**

Вессел® Дуэ Ф благодаря способности **восстанавливать** и защищать гликокаликс² возвращает функциональную целостность эндотелию³, **помогает** устранению признаков и симптомов⁴ и, назначаемый на ранних стадиях, может **защитить** от прогрессирования заболевания⁵.



1. Шевченко Ю.Л. и др. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15. № 1. С. 109. 2. Broekhuizen L.N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitu // Diabetologia. 2010. 53: 2646–2655. 3. Li T. et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model // Oncotarget. 2017. 24. 8(53): 91350–91361. 4. Bignamini A.A., Matuska J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Adv Ther. 2020. 37(3): 1013–33. 5. Mattana P. et al. Vascular pathologies and inflammation: the anti inflammatory properties of Sulodexide // J Vasc Endovasc Surg. 2012. 19(Suppl. 2 to No. 3): 1–7.

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Вессел® Дуэ Ф. Рег. номер П N012490/01. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

Нейропротективная терапия хронической ишемии мозга

В.В. Захаров, д.м.н., проф., О.О. Мартынова

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Захаров В.В., Мартынова О.О. Нейропротективная терапия хронической ишемии мозга. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (27): 50–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-27-50-59

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) занимают второе место по частоте встречаемости после болезни Альцгеймера. Однако, несмотря на высокую распространенность и социально-экономическую значимость СКН, современные терапевтические подходы малоэффективны в плане стабилизации и/или улучшения когнитивных функций, что диктует необходимость поиска новых фармакологических стратегий. В этом контексте особый интерес представляет Милдронат (мельдоний) – препарат с метаболическим, цитопротективным и антигипоксическим действием.

С целью оценки клинической эффективности Милдроната проведен систематический обзор литературы в соответствии с требованиями PRISMA. По итогам поиска за период с 1 января 2000 г. по 1 июля 2025 г. в систематический обзор были включены 13 исследований с общим числом участников 5765. Во всех анализируемых исследованиях получены убедительные доказательства терапевтической эффективности Милдроната (мельдония) у пациентов с СКН. В основе клинической эффективности Милдроната лежит устранение связанного с хронической ишемией и гипоксией дефицита аденозинтрифосфата, улучшение микроциркуляции и церебральной перфузии. Таким образом, результаты клинических исследований подтверждают высокую эффективность и патогенетическую обоснованность применения Милдроната у пациентов с СКН.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, Милдронат, сосудистые когнитивные нарушения, нейропротективная терапия

Введение

В последние годы наблюдается неуклонный и стремительный рост медико-социальной значимости когнитивных нарушений в связи с увеличением продолжительности жизни и повышением информационной нагрузки на человека. Среди причин когнитивной недостаточности второе место по распространенности после болезни Альцгеймера занимают сосудистые когнитивные нарушения

(СКН) [1]. К СКН относятся нарушения высших мозговых функций в результате инсульта и постепенно прогрессирующие расстройства в рамках хронической ишемии мозга (ХИМ).

В основе патогенеза ХИМ лежат хроническая церебральная гипоперфузия, приводящая к нарушению нейронального метаболизма и апоптозу клеток [2]. Клинически ХИМ проявляется прогрессирующим когнитивным дефицитом и неврологическими



нарушениями, прежде всего в виде псевдобульбарных, двигательных и тазовых расстройств [3]. Лечение основного сосудистого заболевания способствует снижению темпов прогрессирования ХИМ, но мало влияет на уже сформировавшуюся симптоматику. Именно поэтому подавляющее большинство отечественных неврологов считают целесообразным одновременное проведение специфической патогенетической терапии, направленной на известные патофизиологические механизмы повреждения нейронов.

В этой связи достаточно перспективным препаратом представляется Милдронат (мельдоний), который оказывает антигипоксический эффект и благоприятное влияние на нейрональный метаболизм. Механизм действия Милдроната заключается в оптимизации метаболизма глюкозы и кислорода без увеличения потребности в них. Кроме того, препарат способствует синтезу оксида азота, который нормализует функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и вызывает вазодилатацию без эффекта обкрадывания. Милдронат также воспроизводит некоторые ацетилхолинергические эффекты, в том числе положительно влияет на память и другие нейрокогнитивные функции.

В российской клинической практике Милдронат используется достаточно давно, в первую очередь в кардиологии и неврологии. Однако, несмотря на большой практический опыт применения, вопросы его использования при хронической церебральной ишемии остаются недостаточно систематизированными.

Настоящий систематический обзор направлен на обобщение имеющихся данных о применении Милдроната в лечении ХИМ. Его целью стала оценка эффективности, безопасности и клинической целесообразности использования Милдроната для лечения сосудистых (неинсультных) когнитивных нарушений на основании имеющихся данных литературы.

Материал и методы

Систематический обзор литературы проведен в соответствии с требованиями PRISMA [4]. Поиск источников осуществлялся 1 июля 2025 г. в базах PubMed, Medline и eLIBRARY с поисковыми запросами «лечение сосудистых когнитивных нарушений/расстройств» или «лечение хронической ишемии головного мозга» и «Милдронат/мельдоний». Заголовки и аннотации были просмотрены двумя авторами, разногласия урегулированы путем обсуждения. Если статью нельзя было включить или исключить с уверенностью на основании аннотации, читался полный текст.

В обзор были включены все исследования эффективности Милдроната, опубликованные с 1 января 2000 г. по 1 июля 2025 г. и оценивающие медикаментозные методы лечения СКН на фоне ХИМ. В обзор не были включены исследования, посвященные лечению постинсультных когнитивных нарушений.

Для работы использовали статьи, опубликованные только в индексируемых медицинских журналах. Исследования на животных, исследования в условиях *in vitro* были исключены.

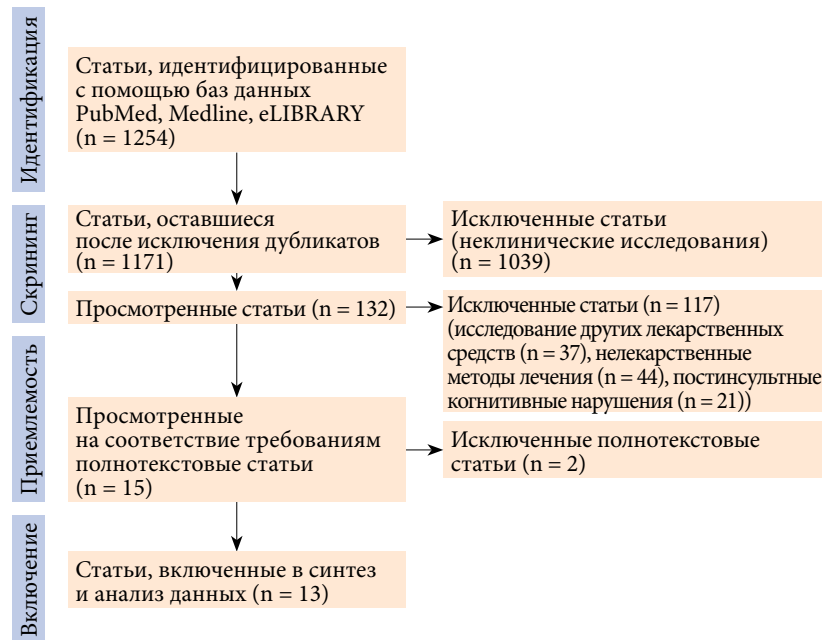
Ограничений по языку публикаций и возрасту пациентов не было.

Данные были получены в двух экземплярах двумя авторами. Учтены следующие переменные: информация об исследовании (первый автор, год публикации, страна происхождения), информация об участниках исследования (количество пациентов в каждой группе, пол и возраст пациентов в каждой группе), критерии включения и исключения из исследования, первичные и вторичные результаты, схема лечения, последующее наблюдение в каждой группе.

Результаты изложены повествовательно, без метаанализа.

Результаты

Поиск выявил в общей сложности 1254 публикации. После исключения дубликатов, обзорных и описательных статей на основе их названий и аннотаций для дальнейшего анализа отобрано 132 исследования, 117 из которых были исключены по следующим причинам: исследование других лекарственных средств, нелекарственные методы лечения, постинсультные когнитивные нарушения. В результате в данный систематический обзор были включены 13 исследований, в которых Милдронат сравнивали с плацебо или другим лекарственным средством либо с отсутствием лечения. Подробный процесс отбора исследований представлен на рисунке.



Блок-схема систематического обзора PRISMA (для скрининга была отобрана 1171 статья, в том числе 15 статей вошли в шорт-лист для полнотекстового скрининга, 13 – включены в синтез и анализ данных)



Размер выборок в основной группе, группе Милдроната, составил от 21 до 4952 пациентов, в контрольной группе – от 10 до 135 пациентов. Продолжительность наблюдения варьировалась от 20 дней до 12 месяцев (52 недель).

Участники исследований существенно не различались по половой принадлежности, а также по возрасту. Характеристика включенных в обзор исследований представлена в таблице.

Как было сказано ранее, все статьи были посвящены изучению эффективности Милдроната (мельдония) при хронических цереброваскулярных заболеваниях с когнитивными нарушениями. Каждая из работ имеет свои методологические особенности и акценты в оценке результатов, но все они объединены общим фокусом – нейропротективные и метаболические свойства препарата.

Виды исследований и их характеристика

№ п/п	Автор исследования, год издания	Вид исследования	Число участников, абс.		Доза Милдроната, режим дозирования, длительность приема	Конечные точки	Результат
			основная группа	контрольная группа			
1	З.А. Суслина и соавт., 2005 г.	Открытое несравнительное	50 с ДЭ и СД 2 типа	–	500 мг в/в капельно, 21 день	Субъективные симптомы, серийный счет «100-7», слухоречевая память, тест Шульте, маркеры ПОЛ, уровень гликемии	Улучшение: субъективные симптомы. Тенденция к улучшению результатов нейропсихологических тестов. Уменьшение гликемии, окисляемости липопротеинов
2	З.А. Суслина и соавт., 2007 г.	Открытое несравнительное	67 (56 с ДЭ без ИИ в анамнезе, 22 с ДЭ и ИИ в анамнезе)	–	500 мг в/в капельно, 20 дней	Субъективные симптомы, неврологический статус, темп психических процессов, зрительная память (тест Бентона), слухоречевая память (тест «10 слов»), digit span, серийный счет «100-7», тест Шульте)	Улучшение: субъективные жалобы, зрительная память, внимание, темп интеллектуальной деятельности. Без эффекта – кратковременная и слухоречевая память
3	В.В. Пономарев и соавт., 2013 г.	Открытое сравнительное	30 с ДЭ	30 с ДЭ, базисная терапия	1000 мг в/в в течение 8–10 дней, далее 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 30 дней	Субъективные симптомы, неврологический статус, шкала MMSE, тест Мюнстерберга, тест «10 слов»	Улучшение: шкала MMSE (с 24,1 до 26,3 балла), тест «10 слов», тест Мюнстерберга
4	Л.Г. Гимоян и соавт., 2017 г.	Открытое сравнительное	120 с ДЭ	135 с ДЭ, прием иАХЭ	1000 мг в/в капельно в течение 10 дней, далее 1000 мг/сут <i>per os</i> в течение 3 месяцев	Шкала MMSE, тест FAB, тест рисования часов, тест «10 слов», серийный счет «100-7», шкала Бека, шкала Гамильтона, шкала MFI-20, опросник EQ-5D	Улучшение: все тесты, качество жизни, астения и тревожно-депрессивные нарушения
5	М.М. Танашян и соавт., 2020 г.	Открытое сравнительное	30 с ДЭ	20 с ДЭ, базисная терапия	1000 мг в/в в течение 10 дней, далее 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 50 дней	Субъективные симптомы, неврологический статус, шкала MMSE, шкала MoCA, тест «10 слов», серийный счет «100-7», шкала Цунга, шкала тревоги Спилбергера, вызванные потенциалы P300, опросник SF-36	Улучшение: субъективные симптомы, шкала тревоги Спилбергера, качество жизни, достоверное укорочение латентного периода P300, темп психической активности, слухоречевая память, шкала MMSE (с 28 до 29 баллов), шкала MoCA (с 26 до 28 баллов)
6	Г.П. Хасенова и соавт., 2012 г.	Открытое сравнительное	25 с ДЭ	25 с ДЭ, базисная терапия	500 мг в/в капельно в течение 10 дней, далее 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 2 месяцев	Субъективные симптомы, неврологический статус, тест «10 слов», серийный счет «100-7», графическая проба, тест определения времени по немому циферблату, оценка письма, уровень ХС, ЭЭГ, УЗДГ	Улучшение: жалобы, неврологический статус, сон, память, счет, зрительно-пространственные функции, письмо. Снижение уровня ХС. Уменьшение тета- и дельта-ритмов. Нормализация ЛСК, уменьшение периферического сопротивления в ВСА и ПА



Виды исследований и их характеристика

№ п/п	Автор исследования, год издания	Вид исследования	Число участников, абс.		Доза Милдроната, режим дозирования, длительность приема	Конечные точки	Результат
			основная группа	контрольная группа			
7	Г.П. Хасенова и соавт., 2018 г.	Открытое несравнительное	30 с ДЭ	–	1000 мг/сут <i>per os</i> в течение 30 дней	Субъективные симптомы по ВАШ, шкала оценки общего клинического состояния, шкала MoCA	Улучшение: шкала MoCA (с 21,4 до 25,0 балла), субъективные симптомы, общее клиническое состояние
8	И.В. Дамулин и соавт., 2006 г.	Открытое несравнительное	40 (24 с ДЭ без ИИ, 16 с ДЭ и ИИ)	–	500 мг/сут в течение 45 дней в капсулах, далее 1000 мг/сут в течение 45 дней в капсулах либо 500 мг/сут <i>per os</i> в течение 45 дней	Шкала Тинетти, база шага, длина шага, частота шага, длина и площадь статокенизиограммы	Улучшение: устойчивость походки по шкале Тинетти, уменьшение базы шага, увеличение длины и частоты шага, уменьшение площади статокенизиограммы
9	М.Е. Стаценко и соавт., 2011 г.	Открытое сравнительное	120 с КН и АГ	60 с КН и АГ, плацебо	Прерывистая схема (500 мг/сут <i>per os</i> в течение 3 месяцев прием, 3 месяца перерыв и т.д.) в течение 12 месяцев или постоянный прием (500 мг/сут <i>per os</i>) в течение 12 месяцев	Шкала MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, ассоциации, тест «10 слов», серийный счет «100-7», шкала MFI-20, шкала депрессии Бека, шкала тревоги Тейлора	Улучшение: шкала MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, астения, шкала депрессии Бека, шкала тревоги Тейлора
10	С.В. Недогода и соавт., 2012 г.	Открытое сравнительное	120 с КН и АГ	60 с КН и АГ	Прерывистая схема (500 мг/сут <i>per os</i> в течение 3 месяцев прием, 3 месяца перерыв и т.д.) в течение 12 месяцев или постоянный прием (500 мг/сут <i>per os</i>) в течение 12 месяцев	Шкала MMSE, тест Шульте, тест Рейтана, тест Векслера, тест «10 слов», серийный счет «100-7»	Улучшение: шкала MMSE, тест «10 слов», тест Рейтана, тест Шульте, тест Векслера
11	В.В. Шпрах и соавт., 2008 г.	Открытое сравнительное	60 с ДЭ (20 с ИБС и АГ, 20 с ИБС без АГ, 20 только с АГ)	60 с ДЭ (20 с ИБС и АГ, 20 с ИБС без АГ, 20 только с АГ), базисная терапия	250 мг 3 раза в сутки <i>per os</i> в течение 4 недель	Шкала MMSE, тест FAV, тест рисования часов, тест Шульте, вербальные ассоциации, тест «12 слов», шкала тревоги Спилбергера, шкала Гамильтона	Улучшение: все тесты, тревога и депрессия
12	А.И. Федин и соавт., 2020 г.	Ретроспективное наблюдательное исследование (анализ амбулаторных карт)	4489 с ХИМ и ИБС	463 с ХИМ и ИБС	1000 мг в/в в течение 10 дней, далее 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 30 дней или 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 40 дней	Субъективные симптомы, неврологический статус, шкала MFI-20, шкала MoCA	Улучшение: субъективные симптомы, астения, шкала MoCA (первая группа с 23 до 27 баллов, вторая группа с 22 до 27 баллов)
13	Т.С. Хейло и соавт., 2021 г.	Открытое сравнительное	21 с ДЭ и ИБС	10 с ДЭ и ИБС, базисная терапия	1000 мг в/в капельно в течение 10 дней, далее 500 мг 2 раза в сутки <i>per os</i> в течение 30 дней	Шкала MoCA, опросник EQ-5D	Улучшение: шкала MoCA (с 21 до 25 баллов), опросник EQ-5D (с 75 до 85%)

Примечание. КН – когнитивные нарушения, иАХЭ – ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ИИ – ишемический инсульт, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ХС – холестерин, ЭЭГ – электроэнцефалограмма, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ЛСК – линейная скорость кровотока, ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – позвоночная артерия.

Одной из первых по дате публикации работ, включенных в данный систематический обзор, была работа З.А. Суслиной и соавт. (2005 г.) [5]. Эффективность Милдроната у пациентов с коморбидной патологией (дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) первой и второй стадий, сахарный диабет

(СД) 2 типа) оценивалась с помощью клинических неврологических и биохимических методов. Ключевой особенностью выборки стало наличие у всех участников исследования (n = 50) длительно текущего (более пяти лет) СД 2 типа, что могло свидетельствовать о выраженном окислительном

стрессе, усугубляющем течение цереброваскулярной патологии. По дизайну это было открытое сравнительное исследование без контрольной группы. Пациенты получали внутривенные инфузии мельдония в дозе 500 мг/сут в течение 21 дня на фоне базисной терапии пероральными сахароснижающими средствами и антигипертензивными препаратами. У пациентов отмечено статистически значимое уменьшение выраженности субъективных симптомов ДЭ, таких как головная боль, головокружение, утомляемость, нарушения сна и эмоциональная лабильность. Общая клиническая эффективность терапии в 10% случаев оценивалась как отличная, в 50% случаев – как хорошая, в 40% случаев – как удовлетворительная. При оценке нейропсихологических показателей зафиксирована четкая, но не достигающая статистической значимости тенденция. Речь, в частности, идет о внимании, умственной работоспособности и памяти. С помощью биохимических методов выявлено достоверное увеличение длительности латентного периода хемилюминесценции, что указывало на повышение резистентности липопероксидов к процессам перекисного окисления. Более того, средний уровень глюкозы в крови снизился с $12,1 \pm 0,9$ до $9,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), что позволило уменьшить дозу пероральных сахароснижающих средств. Таким образом, работа подчеркнула важность патогенетической нейропротективной терапии у пациентов с сочетанной цереброваскулярной и метаболической патологией. У коморбидного пациента Милдронат демонстрирует двойное патогенетическое действие: коррекцию окислительного стресса и улучшение углеводного обмена.

Другая работа З.А. Суслиной и соавт. (2007 г.) включала более гетерогенную группу пациентов с ДЭ второй стадии на фоне артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза, но без СД 2 типа [6]. Из 67 пациентов у 22 наряду с ДЭ в анамнезе имел место инсульт. Курс лечения составлял 20 дней. Мельдоний назначался внутривенно в дозе 500 мг/сут. Для определения эффективности проводимой терапии использовали расширенную батарею нейропсихологических тестов, включая оценку зрительной (тест Бентона) и слухоречевой (тест «10 слов») памяти, оперативной памяти (воспроизведение цифр в прямом и обратном порядке) и внимания. В исследовании показано значительное улучшение нейродинамики познавательной деятельности, внимания и зрительной памяти на фоне лечения Милдронатом. При этом у пациентов с инсультом в анамнезе величина эффекта терапии была несколько меньшей, чем у лиц с чистой ХИМ. На фоне терапии Милдронатом наблюдался значительный регресс астеносиндромных расстройств, что согласуется с результатами работы 2005 г.

В исследовании В.В. Пономарева и соавт. (2013 г.) приняли участие 60 пациентов с ДЭ первой и второй стадий [7]. Основную группу составили 30 человек,

контрольную группу – такое же количество человек. Мельдоний применялся внутривенно капельно в дозе 1000 мг/сут в течение восьми – десяти дней, далее – перорально по 500 мг два раза в сутки в течение 30 дней. Эффективность терапии определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), теста Мюнстерберга (внимание) и теста «10 слов» (память). Особенностью исследования стал акцент на динамике скорости церебрального кровотока в каротидном, вертебробазилярном бассейнах и артериях основания мозга по данным ультразвукового сканирования сосудов. Статистически значимое улучшение по шкале MMSE ($с 24,1 \pm 0,6$ до $26,3 \pm 0,6$ балла, $p < 0,05$) произошло только к 30-му дню терапии. На 10-й день лечения статистически значимых изменений отмечено не было. Одновременно достоверно улучшились память ($с 5,0 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 0,3$ слова, $p < 0,05$) и внимание ($с 0,40 \pm 0,04$ до $0,70 \pm 0,04$ балла, $p < 0,05$). При проведении ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий в динамике выявлено увеличение скорости мозгового кровотока в исследуемых бассейнах на 10–12%.

Большее число больных было включено в исследование Л.Г. Гимоян и соавт. (2017 г.) [8]. В нем приняли участие 255 пациентов с СКН, из них 120 составили основную группу, 135 – контрольную. Они получали мельдоний внутривенно капельно в дозе 1000 мг/сут в течение десяти дней, далее – перорально по 500 мг два раза в сутки в течение трех месяцев. Контрольная группа принимала ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Динамику показателей эффективности терапии анализировали в группах с разной тяжестью когнитивных нарушений (легкие, умеренные и выраженные). Оценку когнитивных функций проводили с помощью шкалы MMSE, батареи тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), теста рисования часов, теста «10 слов», серийного счета «100–7». Терапия Милдронатом способствовала достоверному улучшению памяти, внимания и интегрального показателя интеллекта (по шкале MMSE) в целом. При этом наибольший прирост баллов по шкале MMSE наблюдался у пациентов с умеренными нарушениями. У пациентов с умеренными нарушениями прирост составил $27,0 \pm 7,3\%$, тогда как у пациентов с легкими когнитивными нарушениями – $16,8 \pm 6,4\%$, а у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями – 4%. Авторы исследования объяснили полученные результаты тем, что у лиц с легкими нарушениями исходные показатели были близки к норме (эффект потолка). В то же время при выраженных когнитивных нарушениях возможность восстановления достаточно ограничена вследствие тяжелого структурного повреждения головного мозга.

В исследовании М.М. Танашян и соавт. (2020 г.) приняли участие 50 пациентов с диагнозом ХИМ, которых разделили на основную группу ($n = 30$)



и контрольную ($n = 20$) [9]. Общая длительность терапии Милдронатом составила 60 дней. При этом первые десять дней мельдоний применялся внутривенно капельно в дозе 1000 мг/сут, в течение следующих 50 дней – перорально по 500 мг два раза в сутки. В дополнение к лечению Милдронатом все пациенты получали терапию основного сосудистого заболевания в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями. Особенностью работы была комплексная оценка не только когнитивных функций, но и биомаркеров эндотелиальной дисфункции (тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), эндотелин 1). Для нейропсихологической диагностики и оценки эффективности проводимой терапии использовали шкалу MMSE, Монреальскую когнитивную шкалу (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тест «10 слов», серийный счет «100-7» и когнитивные вызванные потенциалы P300. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом улучшении по шкале MMSE (с 28,0 до 29,0 балла, $p = 0,022$) и шкале MoCA (с 26,0 до 28,0 балла, $p < 0,05$) в основной группе, тогда как в группе контроля достоверной динамики отмечено не было. Наибольший прогресс отмечался в тестах на память, что соответствовало положительной динамике нейрофизиологических показателей (P300). Кроме того, наблюдалось значительное снижение тревожности и улучшение качества жизни пациентов.

В работе Г.П. Хасеновой и соавт. (2012 г.) эффективность Милдроната оценена у пациентов с ДЭ первой и второй стадий на фоне церебрального атеросклероза [10]. В исследовании приняли участие 50 пациентов, разделенных на две группы. Основная группа ($n = 25$) получала терапию основного сосудистого заболевания плюс мельдоний в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней, далее по 500 мг два раза в сутки перорально в течение двух месяцев. Группа сравнения ($n = 25$) применяла только терапию основного заболевания. Для оценки когнитивных функций авторы исследования использовали тест рисования часов, тест «10 слов», графомоторную пробу, тест определения времени по немому циферблату, анализ письма. Нейропсихологическое исследование проводилось до начала лечения и по его завершении. Дополнительно оценивались жалобы пациентов, неврологический статус, эмоциональное состояние и показатели липидного обмена. Добавление Милдроната к терапии основного сосудистого заболевания приводило к статистически значимому улучшению всех анализируемых показателей по сравнению с лечением без Милдроната. В основной группе наблюдался более выраженный регресс таких симптомов, как головная боль, головокружение, астения, эмоциональная лабильность и тревожность. Кроме того, у больных этой группы более значимо улучшился липидный профиль.

В более поздней работе Г.П. Хасеновой и соавт. (2018 г.) изучалась новая форма препарата – Милдронат НЕО, в настоящее время не зарегистрированная в Российской Федерации [11]. Данный препарат дополнительно содержит маннит (Е 421). Выборку составили 30 пациентов с ХИМ. Все они получали комплексное лечение: Милдронат НЕО в дозе 500 мг два раза в сутки в течение одного месяца, а также кинезиотерапию и массаж. Для оценки динамики нейрокогнитивных функций использовали шкалу MoCA. При этом проводился анализ изменений в отдельных когнитивных доменах: внимание, управляющие функции, память, беглость речи, зрительно-пространственные навыки, абстрагирование, счет и ориентация. Фиксировалось также время выполнения теста. Дополнительно применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки выраженности субъективных симптомов (астения, головокружение, эмоциональная лабильность/снижение настроения, тревожность) и шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI). Было продемонстрировано достоверное клиническое улучшение. Так, средний балл по шкале MoCA увеличился с 21,4 до 25,0, то есть на 14,4%. Значительно сократилось время выполнения MoCA-теста – с 18,0 до 11,5 минуты, что указывало на повышение скорости познавательной деятельности. Наблюдался также выраженный регресс остальных анализируемых показателей, в том числе субъективных неврологических симптомов (по ВАШ). С помощью шкалы CGI в большинстве случаев было отмечено значительное или умеренное улучшение клинического статуса. Авторы исследования пришли к выводу, что Милдронат НЕО оказывает существенное положительное влияние на когнитивные функции, неврологическую симптоматику и качество жизни пациентов с ХИМ. Особого внимания заслуживает работа И.В. Дамулина и соавт. (2006 г.) [12]. В фокусе исследования преимущественно были двигательные нарушения у пациентов с ДЭ второй и третьей стадий. В выборку вошли 40 пациентов, у половины из которых в анамнезе имел место ишемический инсульт давностью более года. Для определения динамики двигательных функций использовали клиническую шкалу двигательной активности Тинетти, стабิโลграфию и импегнационный метод с оценкой пространственных характеристик ходьбы (длина шага, база шага) по отпечаткам стоп. Пациенты получали мельдоний перорально в двух режимах: 20 пациентов – по 500 мг/сут (по 250 мг два раза в день), 20 пациентов – по 1000 мг/сут (по 500 мг два раза в день). Длительность терапии составила 90 дней с промежуточной оценкой эффективности на 45-й день. У всех участников исследования было отмечено улучшение равновесия и ходьбы по шкале Тинетти. Так, общий балл по данной шкале увеличился с 28,00 до 35,05 ($p < 0,05$). Кроме того, было зафиксировано

достоверное увеличение длины шага и частоты шагов, уменьшение базы ходьбы по данным импедансионного метода, что свидетельствовало о повышении устойчивости и плавности ходьбы. Согласно результатам стабилотграфии, значимо снизилась площадь статокинезиограммы, что также подтверждало улучшения равновесия. Важным результатом исследования стало то, что повышение дозы препарата до 1000 мг/сут оказывало более выраженный эффект у пациентов с инсультом в анамнезе в отношении стабилотграфических показателей ($p < 0,05$). В когорте без инсульта в анамнезе продемонстрировано значимое улучшение только к 90-му дню терапии, тогда как у лиц с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе положительная динамика отмечалась уже на 45-й день. Авторы исследования связали положительный эффект Милдроната на двигательные нарушения с улучшением нейродинамики за счет оптимизации церебрального метаболизма и с увеличением интеграции подкорково-стволовых структур, ответственных за регуляцию позы и ходьбы, с корой головного мозга.

Работы М.Е. Стаценко и соавт. (2011 г.) [13] и С.В. Недогоды и соавт. (2012 г.) [14] были посвящены анализу данных многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования МАГНИТ. В данном исследовании проведено сравнение эффективности двух режимов пероральной терапии Милдронатом в дозе 500 мг/сут у 180 пожилых пациентов с АГ и легкими/умеренными когнитивными нарушениями. Больные были рандомизированы на три параллельные группы. Первая группа получала мельдоний прерывистым курсом (три месяца приема/три месяца перерыва, повтор цикла в течение 52 недель). Вторая группа применяла препарат непрерывно на протяжении 52 недель. Третья группа (контроль) получала только стандартную антигипертензивную терапию. Группы были сопоставимы по базовым демографическим и клиническим характеристикам (возраст, пол, артериальное давление, длительность АГ). Оценка терапии проводилась на 4, 12, 26 и 52-й неделях наблюдения.

Основное различие между указанными выше работами заключалось в наборе нейропсихологических инструментов для оценки исходов, что привело к некоторым нюансам при интерпретации результатов. С.В. Недогода и соавт. сфокусировали внимание на детальной оценке основных когнитивных функций, для чего использовали классическую батарею нейропсихологических тестов [14]. Ключевыми инструментами стали шкала MMSE, тест «10 слов», тест Рейтана, тест Векслера, тест Шульте и серийный счет «100-7». Обе группы терапии достоверно превосходили группу контроля в отношении улучшения когнитивных функций. Однако непрерывный режим терапии продемонстрировал статистически значимое превосходство над прерывистым курсом по большинству параметров.

Это выражалось в достоверно большем улучшении общего балла по шкале MMSE ($с\ 26,82 \pm 0,22$ до $28,62 \pm 0,17$, $p < 0,05$), времени запоминания десяти слов ($с\ 120,47 \pm 11,44$ до $100,9 \pm 9,91$ секунды, $p < 0,05$), времени выполнения теста Рейтана, показателя отсроченного воспроизведения и балла по тесту Векслера. В контрольной группе наблюдалось незначительное, но достоверное снижение общего балла по шкале MMSE ($с\ 26,03$ до $25,52$, $p < 0,05$).

В статье М.Е. Стаценко и соавт. наряду с анализом динамики нейропсихологических показателей (шкала MMSE, тест Рейтана, тест Векслера) проводилась оценка эмоциональной аффективной сферы и астенического расстройства [13]. Анализировалась динамика результатов, полученных по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory (20-item), MFI-20), шкале депрессии Бека и шкале тревоги Тейлора. Было подтверждено значительное преимущество терапевтических групп Милдроната по сравнению с контрольной группой. При сравнении эффективности непрерывного и прерывистого приемов Милдроната существенных различий по нейропсихологическим тестам не отмечено. Однако непрерывный режим терапии способствовал достоверному улучшению всех анализируемых некогнитивных показателей (шкала MFI-20, шкала Бека и шкала Тейлора). Прерывистый режим также ассоциировался с достоверным и клинически значимым улучшением показателей по шкале MFI-20, но несколько менее значительным улучшением показателей депрессии и тревоги. В контрольной группе значимых изменений в отношении аффективной сферы и астении не наблюдалось.

В трех приведенных ниже исследованиях – В.В. Шпраха и соавт. (2008 г.) [15], А.И. Федина и соавт. (2020 г.) [16], Т.С. Хейло и соавт. (2021 г.) [17] – изучался эффект Милдроната у пациентов с СКН в сочетании с кардиальной патологией.

В работе В.В. Шпраха и соавт. оценивалось влияние Милдроната на когнитивные функции у 120 пациентов с СКН, которые были стратифицированы на три клинические группы: страдавшие ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ ($n = 40$), страдавшие только ИБС ($n = 40$), страдавшие только АГ ($n = 40$) [15]. В каждой группе 20 пациентов в дополнение к базисной терапии (антигипертензивные средства, антиагреганты, нитраты по показаниям) получали Милдронат в дозе 250 мг три раза в сутки, остальные 20 – только базисную терапию. Длительность терапии составила четыре недели. Комплексная оценка когнитивных функций до и после лечения проводилась с помощью широкого спектра нейропсихологических инструментов: шкалы MMSE, теста рисования часов, теста FАВ, теста Шульте, вербальных ассоциаций, пробы на запоминание 12 слов, а также шкалы оценки депрессии и тревоги. Результаты исследования продемонстрировали разные эффекты терапии Милдронатом в зависимости



от характера кардиальной патологии. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у пациентов с изолированной ИБС (без АГ). В этой подгруппе больных после терапии Милдронатом зафиксировано достоверное улучшение суммарного балла по шкале MMSE ($с\ 26,60 \pm 1,95$ до $28,90 \pm 0,78$, $p < 0,01$), памяти, концентрации внимания, речевых функций, ориентации во времени, а также значительное уменьшение выраженности лобной дисфункции по данным теста FAB ($с\ 10,30 \pm 1,75$ до $13,30 \pm 1,08$, $p < 0,01$). Положительная динамика отмечалась у 100% пациентов этой подгруппы. У больных ИБС в сочетании с АГ терапия Милдронатом также привела к значимому улучшению когнитивного статуса, хотя и менее выраженному, чем у пациентов с изолированной ИБС. В то же время у лиц с изолированной АГ (без ИБС) эффект Милдроната был наименее выраженным и статистически значимым лишь в отношении лобной дисфункции, памяти и концентрации внимания по тесту Шульте. В контрольных группах достоверных улучшений когнитивных функций выявлено не было. Важно отметить, что Милдронат не оказывал значимого влияния на эмоциональную сферу (тревогу, депрессию) ни в одной из подгрупп. Авторы исследования объяснили наибольшую эффективность Милдроната у пациентов с ИБС двойным (кардио- и церебропротективным) механизмом действия. Улучшение перфузии и метаболизма как в миокарде, так и в головном мозге, особенно значимое при наличии коронарной недостаточности (ИБС), может опосредованно способствовать улучшению когнитивных функций. Полученные данные позволяют рассматривать наличие ИБС как предиктор ответа на терапию Милдронатом у пациентов с СКН.

Исследование В.В. Шпраха и соавт. подчеркивает важность учета коморбидного кардиального статуса при выборе терапии.

В многоцентровом наблюдательном исследовании СТЕМ, проведенном А.И. Фединым и соавт., приняли участие 4952 пациента с СКН в сочетании с ИБС [16]. Сравнивалась эффективность ступенчатой и пероральной схем терапии Милдронатом. В первом случае Милдронат назначался внутривенно капельно в дозе 1000 мг/сут в течение десяти дней, далее – перорально по 500 мг два раза в сутки в течение 30 дней. Во втором случае схема лечения предусматривала прием капсул по 500 мг два раза в сутки без внутривенных капельных инъекций в течение 40 дней. Все пациенты помимо Милдроната получали стандартную терапию основного сосудистого заболевания. Результаты исследования продемонстрировали достоверное уменьшение выраженности субъективных симптомов: головной боли – на 45,6–49,0%, головокружения – на 30,3–33,4%, эмоциональной лабильности – на 27,7–37,6%. В неврологическом статусе наблюдалось уменьшение выраженности координаторных расстройств. Отмечалось также достоверное улучшение когнитивных функций. Так,

средний балл по шкале MoCA увеличился с $22,00 \pm 3,90$ – $23,00 \pm 3,72$ до $27,00$ ($p < 0,005$). Ступенчатая схема ассоциировалась с более выраженной эффективностью лечения, в частности при данном способе назначения препарата чаще отмечался регресс субъективных симптомов. Важно, что 88,4% пациентов оценили терапию как эффективную. Исследование подтвердило хорошую переносимость Милдроната и его роль в комплексной терапии коморбидных заболеваний.

В работе Т.С. Хейло и соавт. эффективность Милдроната оценивалась у 31 пациента с АГ, ДЭ и ИБС [17]. В течение шести недель 21 пациент (основная группа) получал Милдронат (первые десять дней в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно, далее в течение 30 дней перорально по 500 мг два раза в сутки) в дополнение к терапии основного сосудистого заболевания, 10 пациентов (контрольная группа) – только лечение основного сосудистого заболевания. Помимо инструментов для оценки когнитивных функций применялись капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза. Выявлено улучшение микроциркуляции: скорость кровотока по артериям увеличилась на 12%, по венам – на 5%, выраженность сладжирования эритроцитов снизилась. Это коррелировало с положительными клиническими изменениями в виде расширения поля зрения (увеличение количества воспринимаемых объектов с 156 до 163, $p < 0,05$), улучшения когнитивных функций по шкале MoCA ($с\ 21$ до 25 баллов, $p < 0,05$) и повышения качества жизни по опроснику EQ-5D ($с\ 75$ до 85% , $p < 0,05$). В контрольной группе какой-либо статистически значимой динамики анализируемых показателей не наблюдалось. Исследование убедительно показало ангиопротективные эффекты Милдроната, объясняющие его влияние на церебральную перфузию.

Обсуждение

В настоящем систематическом обзоре обобщены результаты 13 клинических исследований с общим числом участников 5765, из которых 5425 прошли курс лечения Милдронатом. Во всех цитируемых работах были получены убедительные доказательства терапевтической эффективности Милдроната (мельдония) у пациентов с СКН. Результаты клинических исследований подтверждают патогенетическую обоснованность применения Милдроната у пациентов с когнитивными нарушениями в рамках ХИМ. В основе клинической эффективности Милдроната, вероятно, лежит устранение связанного с хронической ишемией и гипоксией дефицита аденозинтрифосфата, улучшение микроциркуляции и церебральной перфузии. Последнее было подтверждено в исследовании Т.С. Хейло и соавт. с помощью капилляроскопии. В анализируемых исследованиях были получены также новые данные, свидетельствующие об антиоксидантном и эндотелийпротективном эффектах Милдроната.

Так, в исследовании З.А. Суслиной и соавт. продемонстрировано снижение окисляемости липопротеинов, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов перекисного окисления. В работе М.М. Танамян и соавт. эндотелийпротективное действие препарата было доказано на основании динамики таких маркеров эндотелиальной функции, как эндотелин 1 и PAI-1.

Вывод о клинической эффективности Милдроната при СКН в рамках ХИМ базируется на статистически значимой положительной динамике нейропсихологического статуса, зафиксированной во всех анализируемых исследованиях. Как известно, когнитивные расстройства являются первым по времени возникновения и главным по клинической значимости проявлением ХИМ. Именно поэтому в исследованиях эффективности терапии ХИМ основными для оценки обычно являются нейропсихологические методики. В исследованиях Милдроната было показано достоверное улучшение когнитивных функций в целом (шкала MMSE, шкала MoCA) и статистически значимая положительная динамика в отдельных ключевых когнитивных доменах, таких как память (тесты с запоминанием 10 и 12 слов), внимание (ассоциации, тест Шульте, тест Мюнстерберга и др.), управляющие функции (тест FAB), зрительно-пространственные функции (тест рисования часов). Положительная динамика по нейропсихологическим тестам сопровождалась соответствующими нейрофизиологическими изменениями по данным исследования когнитивных вызванных потенциалов Р300 [7–10, 14, 15].

Помимо когнитивного улучшения терапия Милдронатом способствует достоверному регрессу выраженности субъективных и объективных неврологических симптомов, включая головную боль, головокружение, астению, эмоциональную лабильность, тревожность, а также нарушение равновесия и ходьбы. При этом положительная динамика двигательных функций была продемонстрирована как с помощью клинических шкал, например шкалы Тинетти, так и с помощью объективных инструментальных исследований (стабилография, импегнационный метод) [12].

Согласно результатам анализируемых исследований, эффект терапии Милдронатом развивается постепенно, достигая статистической значимости обычно к 30-му дню и увеличиваясь в дальнейшем. При этом непрерывный длительный прием (до 52 недель) превосходит прерывистый прием, например три месяца приема/три месяца

перерыва, в отношении улучшения когнитивных функций, особенно внимания, речи и памяти. Минимальная эффективная длительность курса составляет около одного месяца, а оптимальная – три месяца и более.

Что касается режима применения, то эффективными являются дозы от 500 до 1000 мг/сут, при этом более высокие дозы могут быть предпочтительнее, особенно при двигательных нарушениях или необходимости достижения более быстрого эффекта. Ступенчатая терапия Милдронатом с начальным внутривенным введением (500–1000 мг/сут в течение 10–14 дней) и последующим переходом на пероральный прием демонстрирует большую эффективность в уменьшении субъективных симптомов по сравнению с исключительно пероральным применением.

На эффективность Милдроната влияют несколько факторов. Наибольший относительный прирост когнитивных функций наблюдается при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях, в то время как при легких нарушениях эффект менее выражен из-за исходно высоких показателей (эффект потолка), а при тяжелых – ограничен значительной утратой функционального резерва вследствие тяжелого структурного поражения головного мозга. Наличие сопутствующей коморбидной патологии не уменьшает эффективность терапии Милдронатом. Установлено, что ИБС выступает в качестве значимого предиктора ответа на терапию, что объясняется синергией кардио- и церебропротективных механизмов действия препарата [15–17].

Ограничение исследований

Главным ограничением анализируемых работ было отсутствие двойного слепого метода, что диктует необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Заключение

Проведенные к настоящему времени клинические исследования убедительно свидетельствуют о целесообразности применения Милдроната у пациентов с хронической ишемией мозга и когнитивными нарушениями. При этом наибольший эффект терапии отмечается при умеренной выраженности расстройств и наличии сопутствующей патологии (АГ, ИБС, СД).

Милдронат безопасен, хорошо переносится и может быть рекомендован для широкого назначения в клинической практике. ☼

Литература

1. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 908915.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7): 689–701.



3. Захаров В.В. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
4. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009; 6 (7): e1000100.
5. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. Фарматека для практикующих врачей. 2005; 107 (12): 66–69.
6. Суслина З.А., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. Врач. 2007; 4: 44–48.
7. Пономарев В.В., Хомиченко Т.В., Крюкова О.В. Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. Медицинские новости. 2013; 1 (220): 51–54.
8. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции. РМЖ. 2017; 21: 1518–1524.
9. Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А. и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейротропекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (10): 14–21.
10. Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С. и др. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза. Международный неврологический журнал. 2012; 7 (53): 87–93.
11. Хасенова Г.П., Кайшибаева Г.С., Кайшибаев С.Н. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Человек и лекарство – Казахстан. 2018; 98 (3): 14–19.
12. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. РМЖ. 2006; 1: 28–32.
13. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. РКЖ. 2011; 4: 91–95.
14. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 1 (5): 33–38.
15. Шпрах В.В., Саяутин С.Б., Ромазина Т.А. и др. Влияние милдроната на когнитивные функции больных с кардиоцеребральной патологией. Байкальский медицинский журнал. 2008; 5: 84–86.
16. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Баранова О.А. Оценка влияния ступенчатой терапии препаратом милдронат на неврологический статус, когнитивные функции и астенический синдром у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Нервные болезни. 2020; 3: 15–24.
17. Хейло Т.С., Данилоторская Ю.А., Назаренко Г.Б., Гладышева Е.Г. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021; 7 (8): 54–62.

Neuroprotective Therapy for Small Vessels Disease

V.V. Zakharov, MD, PhD, Prof., O.O. Martynova

N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Vascular cognitive impairments (VCI) is the second most common cause of cognitive disorders after Alzheimer's disease. However, despite the high prevalence and socio-economic significance of VCI, current therapeutic approaches show limited effectiveness in stabilizing and/or improving cognitive functions, highlighting the need for new pharmacological strategies. In this context, Mildronate (meldonium) is of particular interest – a drug with metabolic, cytoprotective, and anti-hypoxic properties.

To evaluate the clinical efficacy of Mildronate, we conducted a systematic literature review in accordance with PRISMA guidelines. The search resulted in the inclusion of 13 studies with a total of 5765 participants published between January 1, 2000, and July 1, 2025. All analyzed studies provided compelling evidence of the therapeutic efficacy of Mildronate (meldonium) in patients with VCI. The clinical effectiveness of Mildronate is based on its ability to counteract adenosine triphosphate deficiency associated with chronic ischemia and hypoxia, improve microcirculation, and enhance cerebral perfusion. Thus, the results of clinical studies confirm the high efficacy and pathogenetic rationale for the use of Mildronate in patients with VCI.

Keywords: chronic cerebral ischemia, Mildronate, vascular cognitive impairments, neuroprotective therapy



Мозаика ожирения сквозь призму мультидисциплинарности: от полиморфизма симптомов к терапевтическим стратегиям. Эксперты, к барьеру!

Масса тела считается важнейшим показателем состояния здоровья. Известно, что избыточная жировая ткань приводит к развитию хронических заболеваний и может существенно влиять на качество и продолжительность жизни. В связи с этим разработка эффективных методов лечения ожирения является одной из важнейших задач современного здравоохранения. Именно поэтому в рамках Х (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» 27 мая 2025 г. при поддержке компании «ПРОМОМЕД» состоялся круглый стол с участием ведущих экспертов в области эндокринологии, кардиологии, акушерства и гинекологии, андрологии, ревматологии, психиатрии, на котором обсуждались современные подходы к лечению пациентов с ожирением и связанными с ним коморбидными состояниями.

Ожирение: определение, подходы, управление

С вступительным словом перед участниками круглого стола выступила директор Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова (НМИЦ эндокринологии), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Екатерина Анатольевна ТРОШИНА. Профессор отметила, что на сегодняшний день проблема ожирения продолжает оставаться актуальной и давно вышла за рамки эндокринологической проблемы. Сейчас всем понятно, что ожирение – проблема междисциплинарная, поэтому назрела необходимость

синхронизировать понятия и подходы к решению данной проблемы.

1. При постановке диагноза не следует ограничиваться определением только индекса массы тела (ИМТ). Более точным критерием наличия висцерального ожирения и предиктором развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний считается соотношение окружности талии и роста.

2. Алгоритм ведения пациентов с ожирением предусматривает комплексный подход. При этом прежде всего необходимо поставить цели лечения, выходящие за рамки снижения только массы

тела. Так, целями терапии помимо достижения целевой массы тела являются долгосрочное улучшение качества жизни и профилактика развития осложнений.

3. Для лечения ожирения применяют поведенческие и диетологические вмешательства, медикаментозные и хирургические методы. Медикаментозная терапия может быть показана при $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, при наличии коморбидных состояний. По словам профессора Е.А. Трошиной, на данный момент времени на российском фармацевтическом рынке представлены все существующие в мире инновационные препараты для лечения ожирения, доказавшие свою эффективность и безопасность.

Снижение массы тела у детей как залог здорового будущего

Чем опасен переход детского ожирения в ожирение во взрослом возрасте? Возможно ли избежать этого?

Согласно данным Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), в России ожирение наблюдается у 10% мальчиков и 7% девочек раннего возраста, избыточная масса тела – у 14 и 16% соответственно¹, отметил

к.м.н., врач-эндокринолог детского консультативно-диагностического центра Федерального научно-клинического центра детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии

Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова (НМИЦ эндокринологии) Павел Леонидович ОКОРОКОВ.

Доказано, что детское ожирение и избыточная масса тела являются предиктором наличия ожирения во взрослом возрасте. Так, при проведении метаанализа результатов

¹ World Obesity Federation. Global Obesity Observatory // <https://data.worldobesity.org/country/russian-federation-179/>.



Х (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия»

15 когортных исследований с участием 200 777 человек показано, что у 55% детей с ожирением оно сохраняется и в подростковом возрасте². Около 80% подростков с ожирением будут страдать им во взрослом возрасте. Ожирение в детском возрасте также связано с риском формирования ряда серьезных осложнений, прежде всего речь идет о сахарном диабете (СД) 2 типа, гиперандрогении, артериальной гипертензии, дислипидемии, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), плоскостопии, сколиозе, синдроме ночного апноэ сна, нарушениях сна, снижении памяти. У детей с ожирением часто отмечаются проблемы психологического характера в виде снижения самооценки, появления замкнутости, депрессии и тревожности. В соответствии с современными отечественными консенсусами и клиническими рекомендациями медикаментозная терапия ожирения

у детей разрешена с 12 лет^{3,4}. Эксперт отметил, что благодаря российским фармацевтическим компаниям в нашей стране есть доступ к инновационным препаратам, применение которых может значительно улучшить ситуацию с распространенностью и лечением детского ожирения. Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутид (препарат Энлигрия) усиливает сигналы насыщения и ослабляет сигналы голода, тем самым сокращая потребление пищи. Эффективность и безопасность лираглутида у подростков с ожирением оценены в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в проспективном 24-недельном наблюдательном когортном исследовании с участием детей 12–15 лет показано, что применение лираглутида (препарата Энлигрия) способствует достижению целей лечения ожирения у подростков⁵. Лираглутид обладает большим потенциалом для улучшения здоровья детей

с ожирением и может существенно повысить эффективность традиционных методов лечения.

Доказана терапевтическая значимость лираглутида и при синдромальных формах ожирения. Так, у подростков с синдромом Прадера – Вилли лираглутид способствует стагнации и уменьшению выраженности полифагии. У детей, страдающих синдромом Прадера – Вилли, терапия лираглутидом приводит к выраженному снижению ИМТ⁶.

П.Л. Огороков подчеркнул, что актуальные подходы к сдерживанию роста распространенности избыточной массы тела и ожирения потерпели неудачу у целого поколения детей и подростков. Это диктует необходимость применения комплексного подхода с использованием инновационных медикаментозных методов. Накопленный опыт и результаты исследований свидетельствуют, что с помощью лираглутида можно достичь целей лечения ожирения у подростков.

Метаболическая мозаика пациента с ожирением: фокус на персонализацию терапии

У взрослых пациентов с ожирением имеют место разные коморбидности и, следовательно, индивидуальные цели терапии. Есть ли в настоящее время возможность персонализировать терапию пациентов в зависимости от их сопутствующей патологии, возраста и пола?

Особенностям персонализированного подхода к лечению взрослых пациентов с ожирением был посвящен доклад д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Российского университета медицины, заведующей эндокринологическим отделением Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения Москвы, врача-эндокринолога высшей квалификационной

категории Татьяны Николаевны МАРКОВОЙ.

Выбор лекарственной терапии во многом зависит от наличия или отсутствия заболеваний, ассоциированных с ожирением. В отсутствие осложнений целью лечения является снижение жировой массы для предотвращения дисфункции других органов и систем. При наличии сопутствующих заболеваний и осложнений терапия должна быть направлена

не только на снижение массы тела, но и на управление коморбидными состояниями.

В частности, на Европейском конгрессе по ожирению 2025 г. был представлен алгоритм принятия решения о выборе терапии у пациентов с ожирением, утвержденный советом экспертов Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity). Так, выбор препарата для снижения веса должен основываться на наличии сопутствующих патологических состояний (рисунков). Эти состояния подразделяются на связанные с механическим воздействием: синдром апноэ сна, остеоартроз и остеоартрит и связанные с адипозопатией

² Simmonds M., Llewellyn A., Owen C.G., Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2016; 17 (2): 95–107.

³ Ожирение у детей. Клинические рекомендации, 2024.

⁴ Сахарный диабет 2 типа у детей. Клинические рекомендации, 2024.

⁵ Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Солодушкин С.И. и др. Эффективность и безопасность применения лираглутида у подростков 12–15 лет с ожирением: проспективное 24-недельное наблюдательное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2025; 22 (2): 117–128.

⁶ Diene G., Angulo M., Hale P.M., et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader – Willi syndrome and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 108 (1): 4–12.



Примечание. КРМС – кардиометаболический синдром.

Выбор препарата при избыточной массе тела и ожирении

(нарушение эндокринных и иммунных реакций): предиабет, СД 2 типа, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), НАЖБП.

Далее профессор Т.Н. Маркова отметила, что сегодня в России есть ряд отечественных препаратов, позволяющих осуществлять профилактику и терапию ожирения в соответствии с современными рекомендациями⁷. Среди них препараты центрального действия, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (сибутрамин), агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, семаглутид), двойной агонист ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (тирзепатид). Для лечения ожирения и ассоциированных с ним состояний также применяются фиксированные комбинации (сибутрамин + метформин) и ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат).

Компания «ПРОМОМЕД» – известный российский производитель лекарственных средств для лечения ожирения и СД. Текущий портфель препаратов компании включает средства для управления массой тела в зависимости от целей терапии и состояния пациента. Пациентам с ожирением как в отсутствие осложнений, так и при наличии таковых для снижения массы тела и профилактики прогрессирования заболеваний могут быть рекомендованы тирзепатид (Тирзетта), семаглутид (Велгия), лираглутид (Энлиграфия), сибутрамин, в том числе в сочетании с метформином (Редуксин Форте). Пациентам с СД 2 типа можно назначать тирзепатид (Тирзетта), семаглутид (Квинсенту). При ХСН и НАЖБП рекомендованы тирзепатид (Тирзетта) и семаглутид (Велгия). Следует помнить, что ожирение относится к хроническим заболеваниям, поэтому требует длительного комплексного

лечения и, соответственно, соблюдения врачебных рекомендаций. Часто отсутствие стойкого эффекта терапии связано с низкой приверженностью пациентов к лечению. Опасение развития побочных эффектов на фоне приема препаратов является одной из самых частых причин низкой приверженности на всех этапах лечения.

Касаясь вопросов безопасности препаратов от ожирения, профессор Т.Н. Маркова представила результаты исследований семаглутида. Анализ результатов 37 рандомизированных контролируемых исследований и исследований в условиях реальной клинической практики с участием 46 719 пациентов, получавших семаглутид в рамках интервенционного лечения, продемонстрировал, что данный препарат не связан с повышением риска развития любых видов онкопатологии, и это заключение имеет высокий уровень доказательности⁸.

⁷ Ожирение. Клинические рекомендации, 2024.

⁸ Nagendra L., Bg H., Sharma M., Dutta D. Semaglutide and cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. Syndr. 2023; 17 (9): 102834.



Х (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия»

В рамках другого исследования продемонстрировано, что у пациентов с СД 2 типа прием агонистов рецепторов ГПП-1 связан с более низким риском развития определенных видов рака, обусловленных ожирением, по сравнению с приемом инсулина или метформина⁹. Исходя из полученных результатов был сделан вывод, что прием агонистов рецепторов ГПП-1 семаглутида

и лираглутида может профилактировать развитие рака, ассоциированного с ожирением.

Кроме того, опубликованы результаты исследований по оценке влияния семаглутида на развитие оптической нейропатии. Доказано, что использование семаглутида и других агонистов рецепторов ГПП-1 не повышает риск развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии¹⁰.

Подводя итог выступления, профессор Т.Н. Маркова отметила, что терапия ожирения должна быть персонифицированной, и на сегодняшний день в России есть все современные возможности медикаментозной терапии, при этом выбор препарата должен осуществляться с позиции эффективности, влияния на прогноз коморбидных состояний и безопасности.

От сердца до нейронов: разные грани одной проблемы

Сердечно-сосудистая смертность сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности в нашей стране. Как связаны ССЗ и лишний вес? Только ли от снижения веса зависит снижение сердечно-сосудистых рисков, или выбор способа снижения веса тоже имеет значение? Что такое парадокс ожирения, существует ли он?

О лечении пациентов с ожирением с позиции врача-кардиолога рассказала д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Татьяна Владимировна АДАШЕВА. В начале выступления эксперт отметила, что до недавнего времени эффективная и безопасная терапия пациентов с избыточной массой тела и ожирением представлялась непреодолимой проблемой. Поворотным моментом в истории фармакотерапии ожирения стало включение в схему комплексного лечения агонистов рецепторов ГПП-1, оказывающих влияние на массу тела, жировую ткань и воспаление.

В многоцентровом рандомизированном исследовании SELECT было показано, что применение семаглутида в дозе 2,4 мг способствует предотвращению разви-

тия серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (предшествующий инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) и избыточной массой тела или ожирением¹¹. Было также установлено, что на фоне такого лечения происходит снижение риска сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта и инсульта на 20%, снижение риска смерти от всех причин на 19%, снижение риска развития и прогрессирования ХБП на 22%, риска развития СД 2 типа на 73% по сравнению с приемом плацебо. Важно, что семаглутид уже с первых дней применения способствует снижению риска достижения MACE (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта и инсульта) еще до наступления клинически значимого снижения массы тела и до титрации дозы до 2,4 мг: первые

статистически значимые изменения по шкале оценки риска MACE отмечены на 20-й день лечения, статистически достоверные стойкие изменения – на 86-й день¹².

В широкомасштабном исследовании SCORE также было продемонстрировано снижение риска возникновения ССЗ и наступления смерти от всех причин на фоне приема семаглутида в дозе 2,4 мг: уменьшение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 54%, смерти от всех причин – на 86%, смерти от ССЗ – на 73%. Результаты исследования в условиях реальной клинической практики свидетельствуют, что семаглутид снижает риск достижения MACE на 42%.

Как отметила эксперт, представленные данные доказывают наличие у семаглутида «собственного» кардиопротективного и нефропротективного действия.

«Применение семаглутида (препарата Велгия) в комплексной терапии кардиологических пациентов с избыточной массой тела или ожирением позволит значительно улучшить их прогноз в отношении ССЗ и увеличить продолжительность их жизни», – констатировала эксперт, завершая свое выступление.

⁹ Wang L., Xu R., Kaelber D.C., Berger N.A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and 13 obesity-associated cancers in patients with type 2 diabetes. JAMA Netw. Open. 2024; 7 (7): e2421305.

¹⁰ Abbass N.J., Nahlawi R., Shaia J.K., et al. The effect of semaglutide and GLP-1 RAs on risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 2025; 274: 24–31.

¹¹ Ryan D.H., Lingvay I., Colhoun H.M., et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. Am. Heart J. 2020; 229: 61–69.

¹² Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N. Engl. J. Med. 2023; 389 (24): 2221–2232.



Масса тела имеет значение: комплексный подход к репродуктивному здоровью женщины

Каковы риски лишнего веса для женского здоровья? На что важно обратить внимание при подготовке к беременности? Когда нужно отменить Велгию или Тирзетту при подготовке к беременности? Что делать, если в период приема препаратов для снижения веса наступила беременность?

Как отметила к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с дневным стационаром НМИЦ эндокринологии, врач – акушер-гинеколог, эндокринолог Екатерина Викторовна ШЕРЕМЕТЬЕВА, при ожирении и избыточной массе тела нарушается работа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к нарушению регуляции гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также к формированию ановуляторных циклов. На уровне ткани яичников происходит овulatory стероидогенез. На фоне ожирения развивается инсулинорезистентность и гипергликемия, наблюдается гиперпродукция андрогенов и повышенная циркуляция свободных андрогенов. Ожирение способствует развитию воспаления и окислительного стресса. Как следствие, синтезируются провоспалительные молекулы, нарушается митохондриальная функция и изменяется состояние слизистой оболочки эндометрия¹³.

По словам эксперта, поддержание нормальной массы тела важно во все периоды жизни женщины. Особое значение контроль массы тела приобретает на этапе планирования беременности. Ожирение при беременности ассоциировано с риском развития различных осложнений как для матери, так и для ребенка.

Полученные данные демонстрируют, что избыточная масса тела и ожирение матери могут приводить к неблагоприятным последствиям для репродуктивного здоровья потомства¹⁴.

Кроме того, ожирение во время беременности признано фактором риска преждевременных родов и аномального течения родового акта. Как известно, ожирение у матери может способствовать рождению крупного плода, с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, заболеваний аутистического спектра¹⁵. Безусловно, все пациентки, которые получают фармакологическую помощь в лечении ожирения, должны быть ориентированы на сохранение. Согласно медицинской инструкции по применению семаглутида, отмена препарата должна быть проведена за два месяца до наступления планируемой беременности. С учетом того что созревание яйцеклетки происходит в каждом менструальном цикле, после отмены любой фармакологической помощи в снижении веса теоретически в следующем менструальном цикле уже можно планировать беременность.

При наступлении беременности во время получения терапии для снижения веса, безусловно, показаний прерывать такую беременность нет, особенно если пациентка ориентирована на сохранение ее и на prolongирование приема препаратов.

В настоящее время есть исследования и наблюдательные протоколы, которые свидетельствуют, что дети, рожденные у таких матерей, здоровы, даже несмотря на то, что беременность наступила на фоне фармакологической поддержки.

Еще одной проблемой у женщин с ожирением является ассоциация лишнего веса с риском развития онкологических заболеваний, прежде всего рака эндометрия. Согласно данным некоторых авторов, рак эндометрия отмечается в семь раз чаще у лиц с тяжелым ожирением¹⁶. Важно, что без снижения массы тела выживаемость пациенток с ожирением даже при современной онкологической помощи намного ниже по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ. Результаты исследований последних лет также показывают, что у женщин с повышенной массой тела увеличивается риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы и рака молочной железы независимо от наличия или отсутствия гинекологической или соматической патологии. Согласно клиническим рекомендациям, всем пациенткам для снижения риска диспластических изменений молочной железы рекомендовано поддержание оптимального ИМТ¹⁷. Как отметила Е.В. Шереметьева, на сегодняшний день в арсенале клинических врачей появились эффективные препараты для снижения массы тела с плеiotропными эффектами. Установлено, что семаглутид связывается с рецепторами ГПП-1, активируя сигнальные пути, которые могут ингибировать клеточную пролиферацию и способствовать апоптозу раковых клеток. Семаглутид также участвует в модуляции рецепторов стероидных

¹³ Zheng L., Yang L., Guo Z., et al. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2024; 14: 1326546.

¹⁴ Cinzori M.E., Strakovsky R.S. Effects of elevated maternal adiposity on offspring reproductive health: a perspective from epidemiologic studies. J. Endocr. Soc. 2022; 7 (1): bvac163.

¹⁵ Aubuchon-Endsley N.L., Bubltz M.H., Stroud L.R. Pre-pregnancy obesity and maternal circadian cortisol regulation: moderation by gestational weight gain. Biol. Psychol. 2014; 102: 38–43.

¹⁶ Pati S., Irfan W., Jameel A., et al. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. Cancers (Basel). 2023; 15 (2): 485.

¹⁷ Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации, 2024.



Х (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия»

гормонов и осуществляет синергетический эффект с прогестинами.

Резюмируя вышесказанное, эксперт подчеркнула, что применение семаглутида (Велгии) в дозе 2,4 мг/нед

может обеспечить стойкое снижение массы тела у пациенток с ожирением, что будет способствовать нормализации метаболического статуса и улучшению репродуктивного

потенциала. Снижение массы тела является обязательной интервенцией с целью улучшения репродуктивного и соматического здоровья женщины.

Масса тела имеет значение: комплексный подход к репродуктивному здоровью мужчины

Жир – убийца тестостерона! Так ли это? Есть миф о том, что препараты центрального действия влияют на центр удовольствия. Могут ли препараты для снижения веса центрального действия снизить либидо у мужчин?

О влиянии ожирения на мужское здоровье и методах лечения заболеваний, ассоциированных с избыточной массой тела, рассказал д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, главный научный сотрудник НМИЦ эндокринологии Роман Викторович РОЖИВАНОВ. По словам эксперта, в первую очередь ожирение ассоциировано со снижением уровня тестостерона. Из-за нарушения метаболизма половых гормонов у мужчин с ожирением формируется гипогонадизм.

В скрининговом одноцентровом неинтервенционном исследовании с участием мужчин с ожирением, обратившихся за медицинской помощью в НМИЦ эндокринологии, установлено, что при избытке массы тела гипогонадизм выявляется в 64% случаев, при ожирении первой степени – в 75%, при ожирении второй степени – в 88%, при ожирении третьей степени – в 88,9% (95%-ный доверительный интервал 77,4–95,8) случаев¹⁸.

В основе развития гипогонадизма, ассоциированного с ожирением, лежит нарушение отрицательной обратной связи «гипофиз – гонада». Как известно, функция яичек преимущественно регулируется гонадотропинами

гипофиза – лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами. В норме яичко получает гонадотропную стимуляцию, вырабатывает тестостерон, подавляет гонадотропин. При ожирении происходит гиперпродукция ароматазы жировой ткани. Ароматаза конвертирует андрогены в эстрогены, которые подавляют гонадотропную функцию гипофиза. Повышение уровня эстрогенов и снижение синтеза гонадотропинов приводит к дефициту тестостерона. Снижение массы тела ассоциировано с повышением уровня тестостерона и улучшением репродуктивной функции¹⁹.

Отмечено, что выработка тестостерона нормализуется у пациентов с медианой снижения массы тела на 10% и более²⁰.

Профессор Р.В. Роживанов отметил, что рациональным подходом к ведению пациентов с андрогенным дефицитом, помимо заместительной гормональной терапии тестостероном, является назначение препаратов, способствующих снижению массы тела. На сегодняшний день опубликованы данные об эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 в отношении снижения жировой массы тела у мужчин, вследствие чего у них

улучшаются продукция гонадотропинов и тестостерона, а также показатели эякулята.

В российском исследовании по оценке показателей качества эякулята на фоне лечения ожирения лираглутидом у мужчин с бесплодием, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом установлено, что масса тела уменьшается на 11,7 [11,0; 12,4]%, окружность талии – на 8 [7; 12] см²¹. При этом показатели, отражающие качество эякулята, улучшаются.

В зарубежных работах указывается на способность семаглутида влиять на морфологию сперматозоидов у пациентов с СД 2 типа и ожирением. Так, семаглутид значительно улучшает морфологию сперматозоидов, общий уровень тестостерона и способствует исчезновению симптомов гипогонадизма. Полученные данные подчеркивают потенциал семаглутида в качестве терапевтического средства для мужчин с ожирением, страдающих функциональным гипогонадизмом и желающих иметь детей²².

Как отметил профессор Р.В. Роживанов, наука не стоит на месте, и на современном этапе активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты, которые одновременно активируют рецепторы к ГПП-1 и глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду. Можно рассчитывать, что в ближайшем будущем эти препараты, в частности тирзепатид (Тирзетта), начнут

¹⁸ Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А. и др. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2025; 22 (1): 19–25.

¹⁹ Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин. Ожирение и метаболизм. 2009; 6 (4): 38–41.

²⁰ Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А. и др. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2024; 27 (2): 120–129.

²¹ Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Витязева И.И. Показатели качества эякулята мужчин с астенозооспермией и астенотератозооспермией на фоне лечения ожирения лираглутидом. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (3): 263–267.

²² Gregorič N., Šikonja J., Janež A., Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. Diabetes Obes. Metab. 2025; 27 (2): 519–528.



Х (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия»

применять в андрологической практике для повышения эффективности лечения ожирения и ассоциированного с ним гипогонадизма.

Что касается влияния на снижение либидо, то можно констатировать следующее. Если интегративно оценивать все эффекты,

то нормализация гормонального фона и общее повышение активности пациента способствуют восстановлению полового влечения.

Остеоартроз и избыточная масса тела: две стороны одной медали

Есть ряд заболеваний с преобладающим негативным физическим компонентом из-за лишнего веса, например заболевания суставов и апноэ во сне. Есть ли особенности снижения веса и выбора терапии у этих групп пациентов?

Связь между ожирением и заболеваниями опорно-двигательного аппарата подробно рассмотрела в своем сообщении д.м.н., врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения НМИЦ эндокринологии Наталья Валентиновна МАЗУРИНА. Жировая ткань продуцирует биологически активные вещества, которые могут влиять на метаболизм хрящевой ткани и функционирование суставов, поэтому ожирение является одним из наиболее серьезных факторов риска развития и прогрессирования остеоартрита. Результаты исследований последних лет показали, что для управления коморбидными состояниями при ожирении и избыточной массе тела можно использовать препараты, оказывающие влияние на несколько терапевтических мишеней, в частности семаглутид. Среди многочисленных положительныхплейотропных эффектов семаглутида следует выделить его влияние на воспалительные процессы при патологических состояниях, связанных с механическим воздействием избытка жировой ткани, в том числе при остеоартрите и остеоартрозе.

Согласно результатам клинического рандомизированного исследования STEP 9, при использовании семаглутида у коморбидных пациентов, страдавших ожирением и остеоартритом, было отмечено, что семаглутид в дозе 2,4 мг способствует

клинически значимому снижению болевого синдрома и улучшению функционального состояния на фоне снижения массы тела у пациентов с ожирением и остеоартритом коленного сустава²³. Кроме того, у пациентов с остеоартритом семаглутид способствует снижению потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах, применяемых для купирования болевого синдрома. Установлено, что семаглутид замедляет прогрессирование остеоартрита и пролонгирует период до полного ограничения подвижности суставов или выраженного болевого синдрома. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и хорошо переносится пациентами. Полученные данные подтверждают целесообразность применения семаглутида (препарата Велгия) в дозе 2,4 мг для снижения массы тела и управления болевым синдромом и воспалением у пациентов с ожирением и остеоартритом коленного сустава²³.

Далее Н.В. Мазурина акцентировала внимание на проблеме лечения апноэ сна у пациентов с ожирением. Эксперт отметила, что обструктивное апноэ во сне (ОАС) является классическим примером патологического замкнутого круга при ожирении. Ожирение считается одним из факторов риска развития ОАС, в то же время ОАС способствует прогрессированию ожирения. Однако многие пациенты, страдающие ОАС, недооценивают серьезность этого состояния. Установлено, что ночью периоды апноэ могут быть длительными,

при этом сатурация снижается до 83%. Гипоксемия повышает риск внезапной смерти, развития сердечно-сосудистых осложнений, способствует активации симпатической нервной системы и стимуляции выброса кортизола. Как следствие, наличие ОАС крайне неблагоприятно для общего прогноза.

Эффективным методом лечения ОАС является СИПАП-терапия. При ОАС легкой степени и незначительном снижении сатурации больным можно назначать медикаментозную терапию. Важным этапом лечения является снижение массы тела. В 2024 г. проведены два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования фазы III с участием взрослых пациентов с ОАС средней и тяжелой степени и ожирением, принимавших тирзепатид (10 или 15 мг) или плацебо. Согласно полученным результатам, тирзепатид способствует клинически значимому снижению массы тела на 18% и более, а также снижению среднего показателя индекса апноэ-гипопноэ до 63% (примерно на 30 приступов в час меньше), причем как в группе, получавшей СИПАП-терапию, так и в группе, не получавшей ее²⁴. Тирзепатид – единственный в настоящее время агонист рецепторов ГПП-1, имеющий показание к терапии апноэ во сне у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Таким образом, применение тирзепатида (Тирзетты) в клинической практике поможет уменьшить гипоксическую нагрузку, характерную для ОАС. В заключение Н.В. Мазурина подчеркнула, что семаглутид (Велгия) и тирзепатид (Тирзетта) способствуют ремиссии состояний, связанных с избытком жировой ткани, таких как остеоартрит и синдром апноэ во сне.

²³ Bliddal H. Semaglutide 2.4 mg efficacy and safety in people with obesity and knee osteoarthritis: Results: from the STEP 9 randomised clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024; 32 (6): 745–774.

²⁴ 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.

РЕЗУЛЬТАТ, ВДОХНОВЛЯЮЩИЙ КАЖДОГО

- Способствуют эффективному снижению веса¹⁻⁴
- Помогают восстановить обмен веществ¹⁻⁴
- Способствуют профилактике развития осложнений¹⁻⁴



1. ЛП Велгия РУ (007100)-(PF-RU)
2. ЛП Тирзетта РУ (008551)-(PF-RU)
3. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
4. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2410819

Материал предназначен только
для специалистов здравоохранения
Перед применением ознакомиться
с ЛВ Тирзетта и ЛВ Велгия



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2,
тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27



Метаболическое сознание: ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений

*Есть ли связь между депрессией или тревогой и наличием лишнего веса?
Можно ли назначать Велгию и Тирзетту пациентам, которые принимают
антидепрессанты, нейролептики и транквилизаторы?*

Как отметила заведующая кафедрой психиатрии Центральной государственной медицинской академии Управления делами президента РФ, д.м.н., член-корреспондент РАН Марина Антиповна САМУШИЯ, пациенты с хроническими психическими заболеваниями часто страдают ожирением и метаболическим синдромом. Метаболический синдром встречается у пациентов с шизофренией в два-три раза чаще, чем среди психически здоровых лиц²⁵. Увеличение частоты встречаемости метаболического синдрома у пациентов с психотическими расстройствами в последнее десятилетие во многом обусловлено появлением нового поколения антипсихотических препаратов – атипичных нейролептиков, которые назначают не только при расстройствах шизофренического спектра, но и при биполярном аффективном расстройстве, нарушениях сна, выраженной тревоге, различных аффективных нарушениях, депрессии. К побочным эффектам атипичных антипсихотиков относят развитие ожирения, повышение массы тела, формирование инсулинорезистентности, предиабета и других метаболических нарушений. На фоне лечения психиатрической патологии развиваются ССЗ, СД 2 типа, ухудшается прогноз и значительно сокращается продолжительность жизни. Именно поэтому вопросы сохранения нормального метаболического статуса у лиц с психопатиями, получающих антипсихотические препараты, требуют внимания мультидисциплинарной команды врачей.

В то же время у пациентов с ожирением нередко разворачивается клиническая картина психических нарушений, прежде всего в виде депрессии и тревожных расстройств. В настоящее время в клинической практике для лечения пациентов с метаболическими нарушениями, СД 2 типа, ожирением, ССЗ все шире применяются агонисты рецепторов ГПП-1 и, как следствие, проводится много исследований безопасности использования препаратов данного класса, в том числе в отношении психоэмоциональных расстройств. Современные данные свидетельствуют, что агонисты рецепторов ГПП-1 не оказывают значимого влияния на психоэмоциональную сферу. Так, применение семаглутида в дозе 2,4 мг не увеличивает риск появления симптомов депрессии, суицидальных мыслей или изменения поведения по сравнению с использованием плацебо. Кроме того, терапия семаглутидом способствует статистически значимому снижению симптомов депрессии²⁶. Другим актуальным вопросом, связанным с применением препаратов для снижения массы тела, является их эффективность и безопасность при совместном назначении с антидепрессантами. При оценке эффективности и безопасности агониста рецепторов ГПП-1 семаглутида в дозе 2,4 мг в зависимости от приема антидепрессантов в анамнезе установлено, что семаглутид способствует клинически значимому снижению массы тела независимо от приема/неприема антидепрессантов²⁷.

На сегодняшний день еще одним перспективным направлением применения агонистов рецепторов ГПП является лечение нейродегенеративных заболеваний. Рецепторы ГПП-1 представлены во многих областях головного мозга, поэтому могут стать потенциальными мишенями терапии при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как фронтотемпоральная деменция, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Предварительные данные позволяют сделать вывод об эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 в улучшении метаболизма глюкозы, снижении системного и нейровоспаления, улучшении синаптической пластичности. В конце своего выступления эксперт сделала акцент на том, что агонисты рецепторов ГПП-1 не имеют интеракции практически ни с одной группой антидепрессантов и нейролептиков. Таким образом, в перспективе агонисты рецепторов ГПП-1 (Велгия и Тирзетта) могут рассматриваться в качестве препаратов для лечения пациентов с психиатрическими и нейродегенеративными заболеваниями.

Выводы

Подводя итог сказанному, профессор Е.А. Трошина обратила внимание присутствующих на то, что в терапевтическую практику все увереннее внедряется комплексный подход к постановке целей лечения ожирения, ориентированный на состояние пациента, на риск развития осложнений и сопутствующих заболеваний или их наличие. Современные препараты для снижения веса способны помочь не только улучшить качество жизни пациентов, но и снизить риск формирования жизнеугрожающих состояний. ☺

²⁵ De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. 2006; 2: 14.

²⁶ Wadden T.A., Brown G.K., Egebjerg C., et al. Psychiatric safety of semaglutide for weight management in people without known major psychopathology: post hoc analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 trials. JAMA Intern. Med. 2024; 184 (11): 1290–1300.

²⁷ Kushner R.F., Fink-Jensen A., Frenkel O., et al. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg according to antidepressant use at baseline: a post hoc subgroup analysis. Obesity (Silver Spring). 2024; 32 (2): 273–280.



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ВИДЕОФОРУМ

IEEF 2025

31 октября – 1 ноября

30 октября

RUN UP IEEF

Гастроэнтерологическая школа

«МОНАРХ МОСКВА ОТЕЛЬ»
Ленинградский проспект, 31а, стр. 1



myendo.ru



endoscopia.ru

Eventum
Medical
Consulting **EMC**

eventumc.com



videoieef.ru

Реклама

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

V ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

27–28 октября 2025 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, площадь Евразии, д. 2

Уважаемые коллеги!

27–28 октября 2025 года в очном формате состоится

V Юбилейная ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»,
которая пройдет под эгидой
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ПОКРОВСКОГО

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Евразийская Федерация детских докторов

Научная программа

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо **до 7 сентября 2025 года** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru.

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

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **7 сентября 2025 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Выставка

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

www.vip.congress-infection.ru

Реклама

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб.: +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Технический организатор



www.med-congress.ru

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

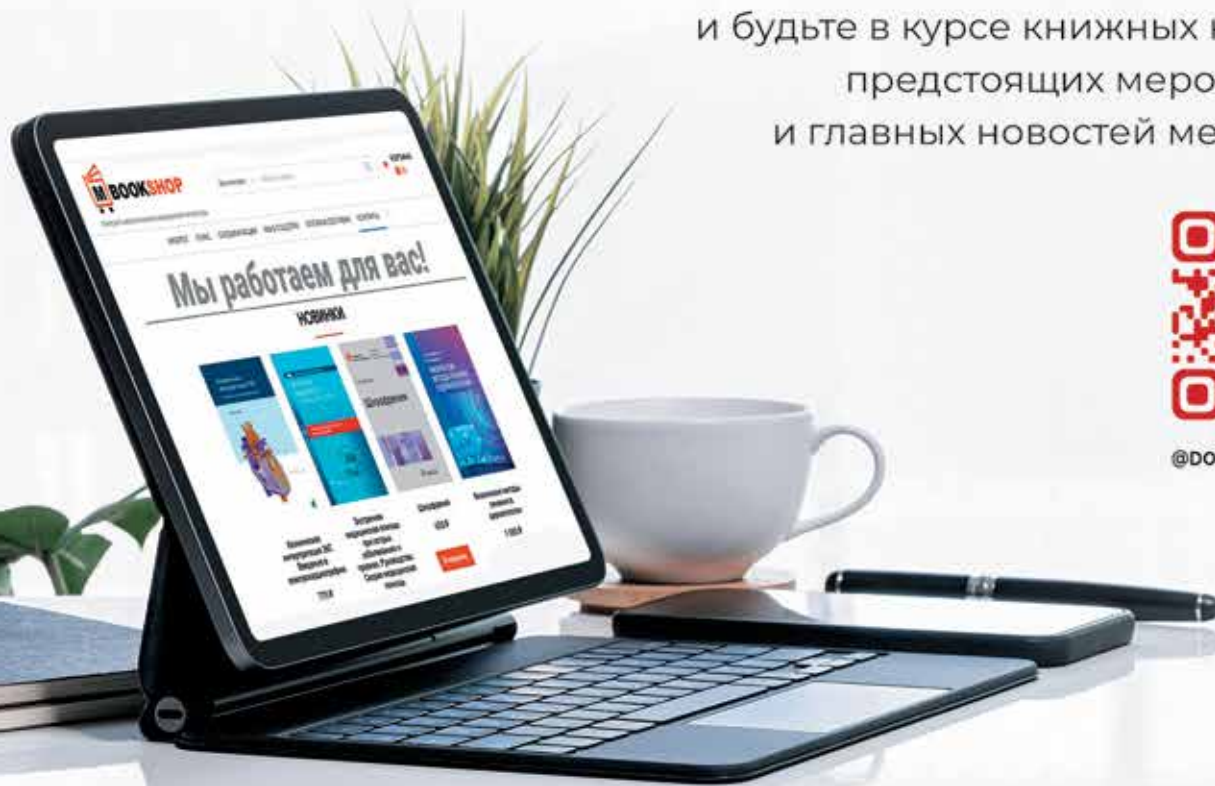


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR

II Премия имени В.И. Кулакова

«НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ»

26 сентября 2025

Центр международной торговли Москвы
(ЦМТ), Краснопресненская набережная, 12



Премия учреждена по 11 номинациям

ЗА ВЕРНОСТЬ ПРОФЕССИИ

Премия вручается врачу с трудовым стажем не менее 50 лет, внесшему большой вклад в развитие здравоохранения

ВРЕМЯ ГЕРОЕВ

Премия присуждается врачам, которые проявили исключительное мужество и самоотверженность в условиях боевых действий, заботясь о здоровье матерей и новорожденных

ОПЕРАЦИЯ, СПАСШАЯ ЖИЗНЬ

Премия вручается коллективу врачей, выполнивших сложную (уникальную) операцию, сохранившую жизнь и здоровье женщины и (или) ребенка (с благоприятными отдаленными результатами)

У ИСТОКОВ ЖИЗНИ

Премия присуждается группе медицинских специалистов, осуществивших успешное лечение тяжелой формы бесплодия у супружеской пары с отягощенным анамнезом (с использованием вспомогательных репродуктивных технологий)

ВАЖЕН КАЖДЫЙ РЕБЕНОК

Премия вручается врачу-неонатологу за успешное внедрение инновационных технологий в области перинатальной медицины, в том числе в выхаживании недоношенных детей

УЧИТЕЛЬ-2025. ПРЕМИЯ ЛУЧШЕМУ НАСТАВНИКУ

Премия вручается за персональные достижения в педагогической деятельности в области акушерства и гинекологии

БУДУЩЕЕ ПРОФЕССИИ

Премия вручается молодому специалисту (до 30 лет) за лучшую научно-исследовательскую работу (диссертацию) и достижения в практической деятельности

РОЖДЕНИЕ

Премия вручается группе врачей, осуществивших ведение осложненной беременности у женщины с крайне тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией, закончившейся рождением здорового ребенка

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР-2025

Премия вручается учреждению за наилучшие показатели деятельности в области охраны репродуктивного здоровья

ОТКРЫТИЕ-2025. ПРОРЫВ В НАУКЕ

Премия вручается коллективу исследователей за наиболее значимую научную разработку в области репродуктивной медицины

КАФЕДРА-2025

Премия вручается коллективу кафедры за комплексное решение задач по развитию медицинского образования, науки и клинической практики

Реклама

КОНТАКТЫ

Владимир Кочетков

+7 (999) 545-59-85

award@roag-portal.ru



ОРГАНИЗАТОРЫ





Сохраняя гармонию инкретинового эффекта¹

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания. Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания); диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. **С осторожностью.** У пациентов с нарушением функции почек с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73м²; у пожилых пациентов; у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Особые указания.** В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов. Лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при острой почечной недостаточности, сепсисе или патологии легких и сердца; при острой почечной недостаточности происходит накопление метформина, что повышает риск развития лактоацидоза; пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Мониторинг функции почек: рСКФ, клиренс креатинина следует оценивать до начала терапии и регулярно, не реже 1 раза в год, на фоне приема препарата; при возникновении состояний, повышающих вероятность ухудшения функции почек прием препарата следует временно прекратить. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Велметия®, оценить другие возможные причины развития НР и назначить другую гипогликемическую терапию. В случае подозрения на буллезный пемфигOID необходимо прекратить прием препарата Велметия®. Применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, а также до или во время исследования, сопровождающегося введением йодсодержащих контрастных препаратов; терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или исследования при условии, что почечная функция была повторно оценена и признана стабильной. При развитии ацидоза любой этиологии следует немедленно отменить прием препарата Велметия® и принять другие соответствующие корректирующие меры. **Побочные эффекты.** Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях (НР), включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Велметия®: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд; редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигOID, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптином и метформином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины), периферический отек (часто при применении в сочетании с пилотазоном), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В исследованиях монотерапии ситаглиптином в дозе 100 мг 1р/сут в сравнении с плацебо сообщалось о таких НР, как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о симптомах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникающих в начале терапии и в большинстве случаев спонтанно разрешающихся. Дополнительные НР, связанные с метформином, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь в очень редких случаях может приводить к клинически значимому дефициту витамина В12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. В монотерапии в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диеты и соблюдения режима физических нагрузок; в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или ситаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами. В комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам: с производным сульфонилмочевины у пациентов, ранее, получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного гликемического контроля; с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля. **Способ применения и дозы.** Прием препарата Велметия® должен подбираться индивидуально, исходя из текущей терапии, эффективности и переносимости, но не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг и метформина 2000 мг. Препарат Велметия® следует принимать 2 р/сут во время еды, целиком, не разжевывая с постепенным увеличением дозы метформина при необходимости с целью минимизации возможных НР со стороны желудочно-кишечного тракта характерных для метформина. Рекомендуемая начальная доза препарата Велметия® для пациентов, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, должна обеспечить рекомендуемую терапевтическую суточную дозу ситаглиптина 100 мг, т.е. по 50 мг ситаглиптина 2 р/сут плюс текущая доза метформина. При переходе от комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в виде монопрепаратов доза препарата Велметия® должна соответствовать принимаемым дозам монопрепаратов метформина и ситаглиптина. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

РЕКЛАМА

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хеми/А.Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.
 Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547.
 Дата последнего утверждения/пересмотра: 13.12.2023. Информация для специалистов здравоохранения.



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

RU-VEL-01-2023-RU-DSM-00145-002-print



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 антигипотиреоидными 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 комбинированной терапии с антигипотиреоидными 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 гипотиреоидная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антигипотиреоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

1. Общая характеристика лекарственного препарата L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг).

2. Сертификат N°GMP/EAU/BU/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-LTH-07-2025-V01-print. Дата согласования 27.08.2025