



Управляемое будущее с инкретинами: междисциплинарные дебаты по ожирению



Благодаря высокой эффективности и безопасности инкретиномиметики получили широкое применение в мировой и отечественной диабетологической практике. В последнее время все большее внимание привлекают эффекты инкретинов, не связанные с их сахароснижающей функцией. Обсуждению перспектив использования инкретиномиметиков в лечении ожирения и сопутствующих метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов был посвящен симпозиум «Управляемое будущее с инкретинами: междисциплинарные дебаты по ожирению». По словам модератора мероприятия Юрия Шавкатовича ХАЛИМОВА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, главного эндокринолога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, цель симпозиума – обсудить на междисциплинарном уровне влияние инкретиновой терапии на кардиометаболический статус пациента с диабетом. Симпозиум при поддержке компании «Герофарм» состоялся в рамках XI (XXXII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения» (Москва, 27 мая 2026 г.).



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Сахарный диабет 1 типа и ожирение: «двойной диабет»

Как отметила Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии им. академика И.И. Дедова (НМИЦ эндокринологии), директор Института диабета, заведующая кафедрой диабетологии и диетологии НМИЦ эндокринологии, проблема ожирения становится все более актуальной у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Согласно результатам клинико-эпидемиологического мониторинга больных диабетом, проведенного специалистами НМИЦ эндокринологии, за последние 15 лет (с 2010 по 2025 г.) количество больных СД 1 типа с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² возросло с 40 до 46%, при этом у 32% из них имела место избыточная масса тела, у 14% – ожирение. За последние 15 лет в данной популяции доза используемого болюсного и базального инсулина увеличилась несущественно (с 32 до 38 и с 27 до 33 Ед/сут соответственно). Это означает, что прибавка массы тела за эти годы не является следствием передозировки инсулина. Был также поставлен вопрос: а часто ли избыток веса и ожирение предшествуют дебюту СД 1 типа? Оказалось, нередко! Так, в возрасте от 20 до 39 лет в дебюте СД 1 типа избыток веса и ожирение имели 29% больных, а в возрасте от 40 лет и старше – 38%. Это может свидетельствовать о том, что само по себе ожирение может быть провоцирующим фактором развития аутоиммунного СД 1 типа. Оценка портрета пациента с СД 1 типа свидетельствовала о линейной зависимости между ИМТ и развитием осложнений. Так, увеличение ИМТ ассоциировалось с повышением частоты наступления инфаркта миокарда, инсульта,

ампутаций, развития хронической болезни почек, ишемической болезни сердца и ретинопатии.

На сегодняшний день нормативная база по лечению «двойного диабета» отсутствует. Все препараты, кроме инсулина, применяются off-label, поэтому решение об их назначении принимается врачебной комиссией. Проведение клинического исследования по применению препаратов off-label требует заключения этического комитета и информированного согласия пациента.

В настоящее время проводится ряд исследований эффективности и безопасности лечения ожирения при СД 1 типа с помощью комбинации инсулина с такими препаратами, как метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Анализ результатов продемонстрировал преимущество комбинации «инсулин + арГПП-1», применение которой позволяет эффективно осуществлять контроль уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и массы тела, снижать дозы инсулина в отсутствие тяжелой гипогликемии¹. Нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта, отмеченные у пациентов с СД 1 типа на фоне применения данной комбинации, аналогичны таковым у лиц с СД 2 типа.

Академик М.В. Шестакова констатировала, что на базе НМИЦ эндокринологии в период 2025–2026 гг. с разрешения этического комитета проводится исследование эффективности двойного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (арГПП-1/ГИП) тирзепатида (Седжаро) у пациентов с СД 1 типа и ожирением. Уже получены первые

результаты. В подтверждение эксперта представила клинический случай больного СД 1 типа с ожирением, в схему лечения которого был добавлен препарат Седжаро.

Пациент Д., 40 лет, с длительностью СД 1 типа шесть лет и ожирением третьей степени: вес – 140 кг, ИМТ – 40 кг/м². Избыточный вес имеет место с детского возраста.

Семейный анамнез отягощен: отец и дед по отцовской линии страдают СД 2 типа.

Физическая активность низкая, питание неправильное, с частым перееданием и ночными перекусами. Подсчет хлебных единиц не ведет, непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) не проводит.

Получает терапию инсулином гларгин 100 Ед/мл в дозе 25 Ед/сут и инсулином аспарт до 60 Ед/сут (по 20 Ед на прием пищи).

Дополнительно к инсулинотерапии был назначен тирзепатид (Седжаро): на старте лечения в дозе 2,5 мг, с последующей титрацией дозы после оценки переносимости до 7,5 мг в течение первых трех месяцев.

Через три месяца терапии препаратом Седжаро пациент похудел на 13 кг (-9,3%) и стал весить 127 кг. Кроме того, суточная доза инсулина уменьшилась на 24%, при этом уровень HbA1c снизился на три пункта – с 11,2 до 8,0%. При проведении НМГ установлено, что время нахождения в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л) увеличилось до 68,1%.

Нежелательные реакции отсутствовали, за исключением однократного эпизода тошноты и рвоты на фоне переедания и приема алкоголя.

Пациент оценил свое состояние как удовлетворительное, отметив уменьшение тяги к перекусам, нормализацию режима питания.

«Мы всего лишь добавили к инсулинотерапии двойной инкретин тирзепатид и получили такие впечатляющие результаты», – подчеркнула академик М.В. Шестакова в заключение.

¹ Xie X., Wu C., Hao Y., et al. Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023; 14: 1301093.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Перспективы применения препаратов семаглутида и тирзепатида у детей с ожирением

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, стремительно увеличивается распространенность детского ожирения, причем не только среди подростков, но и среди детей младшего школьного возраста, что чревато необратимыми последствиями для сердечно-сосудистой, половой, опорно-двигательной систем. По мнению Романа Васильевича ДРАЯ, директора Научно-исследовательского центра компании «Герофарм», трудно переоценить значение своевременного вмешательства для предупреждения развития осложнений, связанных с ожирением. Как известно, вероятность значимого снижения массы тела уменьшается по мере взросления ребенка. Если снижение стандартного отклонения индекса массы тела (SDS ИМТ) на 0,5% наблюдается у 85% детей в возрасте шести лет, то в 16-летнем возрасте его достигают лишь 10%.

Основу терапии и профилактики ожирения у детей и подростков с избыточной массой тела составляет модификация образа жизни. В случае ее неэффективности рекомендуется фармакотерапия, при этом список лекарственных средств для ее проведения очень скудный. Назначение более эффективных и доступных инновационных инкретиномиметиков может рассматриваться только off-label, поскольку ни один из них не имеет зарегистрированных показаний к применению у детей. В 2025 г. компания «Герофарм» инициировала проведение двух клинических исследований – семаглутида (препарата Семавик) и тирзепатида (препарата Седжаро) в детской популяции. Все клинические исследования проводятся квалифицированными эндокринологами в аккредитованных медицинских учреждениях нашей страны.

Так, в марте 2025 г. стартовало исследование семаглутида (Семавик), в которое были включены 345 детей и подростков с избыточным весом и ожирением в возрасте 12–16 лет. В настоящее время все пациенты пролечены, абсолютное большинство из них достигли значимого снижения веса или целевых значений массы тела, при этом на фоне небольшой частоты побочных эффектов. Итоговый отчет планируется подготовить к 11 ноября 2026 г. Осенью 2025 г. было начато клиническое исследование тирзепатида (Седжаро) с участием 270 детей с избыточным весом и ожирением в возрасте от 12 до 16 лет. Уже получены первые результаты, подтверждающие благоприятное влияние препарата на вес. Компания планирует завершить данное исследование в апреле 2027 г. «На основании результатов этих двух клинических испытаний мы сможем внести в инструкции препаратов показания для терапии ожирения у детей соответствующего возраста», – констатировал Р.В. Драй.

Влияние ожирения на фертильность и здоровье женщины

Проблема ожирения в глобальном масштабе за последние три десятилетия приобрела угрожающие масштабы. Об этом свидетельствуют данные, озвученные Ириной Ивановной ВИТЯЗЕВОЙ, д.м.н. и руководителем лечебно-диагностического отделения вспомогательных репродуктивных технологий НМИЦ эндокринологии. Результаты объединенного анализа данных более чем 3500 репрезентативных исследований, охвативших 222 млн респондентов разных возрастных групп (от детей до взрослых), демонстрируют тревожную динамику: с 1990 по 2022 г.

распространенность ожирения в мире удвоилась. При этом статистика демонстрирует выраженную гендерную специфику: почти три пятых (57%) всех пациентов с ожирением – женщины, и значительная часть (23%) из них репродуктивного возраста, что придает проблеме дополнительную социальную и медицинскую значимость^{1,2}.

Ожирение считается фактором риска развития осложнений в период беременности, родов и послеродовом периоде³. Во время беременности ожирение может лежать в основе ранних репродуктивных потерь, внутриутробного

инфицирования плода, маточно-и фетоплацентарной недостаточности, приводящей к гипоксии плода вплоть до антенатальной его гибели, преэклампсии и эклампсии, артериальной гипертензии, гестационного диабета, заболеваний мочевыделительной системы. Во время родов у 30–55% женщин с ожирением отмечают слабость родовой деятельности, преждевременные или запоздалые роды, высокая доля оперативного родоразрешения путем кесарева сечения или с помощью акушерских щипцов, отслойка плаценты. В послеродовом периоде у пациенток с ожирением, особенно после оперативного родоразрешения, часто развиваются гнойно-септические и тромбоэмболические

² NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024; 403 (10431): 1027–1050.

³ Jeong H.G., Cho S., Ryu K.-J., et al. Effect of weight loss before in vitro fertilization in women with obesity or overweight and infertility: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2024; 14 (1): 6153.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

осложнения. Следует также отметить довольно высокую частоту (38–45%) родовой патологии плода в виде макросомии или низкой массы тела, гипоксии и асфиксии, травмы головы (кефалогематомы), перелома ключицы, повреждения плечевого сплетения. Все это может способствовать увеличению материнской и перинатальной смертности³.

Подтверждением сказанному могут служить результаты проведенного Каролинским институтом (Стокгольм) 18-летнего исследования, продемонстрировавшего повышение риска гибели новорожденных у женщин с избыточной массой тела и ожирением⁴. Установлено, что у женщин с ожирением второй и третьей степени младенческая смертность была в два раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ, – 5,8 против 2,4%. Согласно полученным данным, 458 (11%) случаев младенческой смерти были следствием избыточной массы тела или ожирения у матерей.

У женщин вне беременности ожирение является фактором риска развития целого пула соматических патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания (17–44%), инфекционные заболевания (52–60%), заболевания органов пищеварения (4–8%), мочевыделительной системы (5–10%), органов дыхания (7%) и онкологические заболевания. Кроме того, ожирение ассоциируется с риском развития гинекологических заболеваний в виде нарушения менструального цикла, дисфункциональных маточных кровотечений как причины патологии эндометрия – полипов, гиперплазии, аденокарциномы, хронической

ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы, отмечаемой в 47% случаев и являющейся непосредственной причиной бесплодия⁵.

Ожирение отрицательно влияет на репродуктивный потенциал женщин – не только прогрессивно снижается вероятность спонтанного зачатия при ИМТ более 29 кг/м² (при ИМТ 40 кг/м² – на 43,0%), но и снижается эффективность терапии, направленной на восстановление фертильности. Неслучайно ожирение считается независимым фактором риска женского бесплодия. Именно поэтому для женщин с бесплодием необходимо регламентировать пороговое значение ИМТ при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)⁶. Но и при применении методов ВРТ шансы наступления беременности у женщин с ожирением ниже.

Зарождение новой жизни – тонкий и сложный процесс, в котором гармонично взаимодействуют три ключевых элемента: яйцеклетка, сперматозоид и эндометрий.

У женщин, сталкивающихся с проблемой избыточной массы тела или ожирения, путь к материнству нередко оказывается сопряжен с дополнительными трудностями. Одной из серьезных причин репродуктивных неудач в этой группе пациенток становятся анеуплоидии – числовые хромосомные изменения в эмбрионах, вероятность которых возрастает в полтора раза⁷ по сравнению с показателями у женщин с нормальной массой тела.

В основе этого критерия могут лежать сбои в процессе оогенеза – формирования и созревания

женских половых клеток. При ожирении нередко наблюдается снижение не только общего количества ооцитов, но и числа зрелых ооцитов на второй стадии метафазы, пригодных как для экстракорпорального оплодотворения, так и для оплодотворения методом ИКСИ (инъекцией единичным сперматозоидом). Кроме того, страдает и само качество ооцитов: присутствуют нарушения на клеточном и молекулярном уровнях, которые снижают вероятность успешного оплодотворения и дальнейшего эмбрионального развития, что значительно влияет на репродуктивные перспективы у женщин с ожирением.

Результаты имеющихся исследований, посвященных проблеме влияния ИМТ на исходы лечения бесплодия методом ЭКО, противоречивы. Однако в последнее время появляется все больше и больше сообщений о негативном влиянии ожирения: ухудшается восприимчивость яичников к стимуляции суперовуляции препаратами гонадотропинов, что требует более высоких доз лекарств, повышается риск отмены цикла, преждевременных родов, низкого веса при рождении или выкидыша, снижается частота оплодотворения и имплантации, а также частота наступления клинической беременности по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Механизмы, лежащие в основе неблагоприятного воздействия ожирения на исходы ЭКО, могут быть объяснены не только функциональными изменениями оси гипоталамус – гипофиз – яичник, но и отрицательным влиянием на количество и качество ооцитов и/или эмбрионов, децидуализацию

⁴ Johansson S., Villamor E., Altman M., et al. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2014; 349: g6572.

⁵ 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.

⁶ Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S., et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (12): 1025–1036.

⁷ Долгушина Н.В., Десяткова Н.В., Коротченко О.Е. и др. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (1): 48–53.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

эндометрия, которая является одним из условий имплантации. Тем не менее коррекция массы тела посредством изменения образа жизни, включающего сбалансированное питание и регулярную физическую активность, в период подготовки к ЭКО и во время самого лечения способствует постепенному и устойчивому снижению веса, что, в свою очередь, может положительно сказаться на результатах ЭКО.

Установлено также, что у женщин с ожирением частота выкидышей после переноса зуплоидных (имеющих нормальное число хромосом) эмбрионов выше, чем у женщин с нормальным весом, что позволяет предположить ответственность за этот результат не только анеуплоидии, но и других параметров⁸, в частности состояния эндометрия.

Клинический опыт, полученный в результате более 9500 циклов донации яйцеклеток с участием доноров с нормальным ИМТ для женщин с ожирением, позволяет сделать вывод о влиянии ожирения на снижение восприимчивости эндометрия. Поэтому программа ЭКО с донорскими ооцитами у пациенток с ожирением менее эффективна, чем у пациенток с нормальным весом⁹.

Возможность оптимального снижения массы тела для улучшения репродуктивного потенциала принципиально зависит от уровня антимюллерова гормона (АМГ), овариального резерва, возраста и веса женщины на момент реализации ее репродуктивной функции.

Потенциальные возможности снижения массы тела зависят от состояния овариального

резерва женщины. Лечение, направленное на снижение веса у пациенток с ИМТ 30 кг/м² и нормальным овариальным резервом (АМГ – 1,5–2,5 нг/мл, количество антральных фолликулов – 7–16), включает изменение образа жизни, в том числе питания – гипокалорийная диета, сбалансированная по пищевым ингредиентам, регулярные аэробные нагрузки, обучение у эндокринолога-диетолога, направленное на изменение образа жизни. У пациенток с ИМТ от 30 до 40 кг/м² и сниженным овариальным резервом (АМГ менее 1,0–1,3 нг/мл, количество антральных фолликулов – 5–7) при неэффективности немедикаментозных методов предусмотрено назначение фармакотерапии, в частности арГПП-1/ГИП – препарата Седжаро.

В настоящее время всем женщинам с ИМТ более 30 кг/м² перед лечением бесплодия с целью повышения эффективности метода ЭКО рекомендуется снижение веса на 10–15%¹⁰. Индекс массы тела более 35 кг/м² в ряде европейских стран является ограничением для проведения программ ВРТ. Они должны быть отложены до достижения значения ИМТ ниже 35 кг/м².

В список лекарственных средств, зарегистрированных для лечения ожирения в Российской Федерации, помимо препаратов периферического действия – ингибитора желудочно-кишечной липазы (орлистата) и центрального действия – ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (сIBUTРАМИНА) включены современные инновационные препараты инкретинового ряда – арГПП-1 лираглутид и семаглутид, а также

арГПП-1/ГИП длительного действия тирзепатид (Седжаро).

Тирзепатид действует аналогично природным гормонам – физиологическим регуляторам углеводного обмена, а также аппетита и потребления пищи. Воздействие препарата одновременно на два типа рецепторов (ГИП и ГПП-1) повышает эффективность лечения, помогает употребить меньшее количество пищи, что способствует снижению объема жировой ткани в организме.

Агонисты рецепторов ГПП-1 могут оказывать противовоспалительное и антифибротическое действие на гонады и эндометрий, способствуют регулярности менструального цикла, снижению частоты гиперплазии эндометрия и уровня циркулирующих андрогенов, а также уменьшению их биодоступности за счет повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что особенно актуально для пациенток с синдромом поликистоза яичников.

На фоне терапии семаглутидом у 80% женщин отмечалось клинически значимое снижение массы тела на 5% и более (средняя потеря веса составила 11,5 кг), уменьшение индекса НОМА-IR на 1 и нормализация уровня глюкозы в крови, что способствовало нормализации менструального цикла¹¹.

По мнению К. Bednarz и соавт., применение арГПП-1 в сочетании с метформином более эффективно, чем прием только метформина, в отношении повышения частоты наступления как «экошных», так и спонтанных беременностей у женщин с ожирением. Так, кумулятивная частота наступления беременности через 12 месяцев в группе комбинированной

⁸ Cozzolino M., García-Velasco J.A., Meseguer M., et al. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (6): 1495–1502.

⁹ Bellver J., Pellicer A., García-Velasco J.A., et al. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (4): 1050–1058.

¹⁰ Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Письмо Минздрава РФ от 5 марта 2019 г. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052> (дата обращения: 19.06.2026).

¹¹ Carmina E., Longo R.A. Semaglutide treatment of excessive body weight in obese PCOS patients unresponsive to lifestyle programs. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5921.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

терапии «арГПП-1 + метформин» составила 69 против 36% в группе метформина^{12, 13}.

Резюмируя вышесказанное, эксперт отметила, что сниженный овариальный резерв и старший

репродуктивный возраст у женщин, страдающих бесплодием, считаются лимитирующими факторами в отношении возможных сроков снижения веса. Нормализация веса и метаболизма

у женщин до зачатия является краеугольным камнем профилактики осложнений, поскольку снижение массы тела на 10% до беременности может кардинально улучшить метаболическую среду для потомства.

Влияние ожирения на репродуктивную функцию мужчин и место инкретиновой терапии

В последние годы активно исследуется влияние ожирения на мужскую фертильность. Как отметил Сергей Владимирович БОГОЛЮБОВ, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела вспомогательных репродуктивных технологий НМИЦ эндокринологии, в метаанализе 30 исследований (n = 115 158) оценивались исходы программ ВРТ при мужском ожирении¹⁴. Было доказано, что ожирение достоверно снижает долю морфологически нормальных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, уменьшает частоту клинических беременностей и живорождений при использовании ВРТ, при этом повышает уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, риск бесплодия в паре, а также самопроизвольного прерывания беременности (отношение шансов (ОШ) 2,87 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,34–6,13). У мужчин ожирение оказывает значимое влияние на копулятивный акт, в частности на эректильную функцию. Результаты систематического обзора и метаанализа данных 45 публикаций (n = 42 489)

свидетельствуют о значимо более высокой распространенности эректильной дисфункции у мужчин с избыточным весом (ОШ 1,31 (95% ДИ 1,13–1,51); $I^2 = 72\%$) и ожирением (ОШ 1,60 (95% ДИ 1,29–1,98); $I^2 = 79\%$) по сравнению с мужчинами с нормальным весом¹⁵.

Влияние ожирения на мужскую репродуктивную функцию достаточно многообразно и помимо копулятивных нарушений (либидо, эрекция, эякуляция) включает развитие гипогонадизма, оксидативного стресса и хронического воспаления, нарушение генетики гамет (фрагментация ДНК сперматозоидов, анеуплоидии), эпигенетическую модификацию генетического материала сперматозоидов и трансгенерационное наследование.

При ожирении второй и третьей степени вторичный гипогонадизм встречается в 45% случаев¹⁶. Фактически у 75% пациентов с ожирением третьей степени, планирующих бариатрическое вмешательство, уровень тестостерона ниже 12,1 нмоль/л¹⁷.

Собственные данные демонстрируют, что из 3190 пациентов с бесплодием, которые прошли обследование и лечение в отделении ВРТ НМИЦ эндокринологии, 18,2% страдали гипогонадизмом, 14,2% – ожирением.

Уровень половых гормонов у мужчин с бесплодием четко зависит от величины ИМТ. В частности, уровень тестостерона снижается, а эстрадиола увеличивается с ростом значений ИМТ. С возрастом снижение уровня свободного тестостерона у мужчин с ожирением значительно опережает аналогичную динамику у мужчин с нормальным ИМТ.

При нарушении углеводного обмена жировая ткань выполняет функцию провоспалительного эндокринного органа. Связанное с ожирением хроническое воспаление нарушает все ключевые параметры эякулята. Так, его влияние на гистологию яичек связано с усилением выработки воспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК). Четко определенные морфологические нарушения включают снижение количества клеток Сертоли и зародышевых клеток, апоптоз клеток Лейдига, что приводит к снижению внутриклеточного тестостерона¹⁸.

¹² Bednarz K., Kowalczyk K., Cwynar M., et al. The role of Glp-1 receptor agonists in insulin resistance with concomitant obesity treatment in polycystic ovary syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4334.

¹³ Jensterle M., Janez A., Fliers E., et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25 (4): 504–517.

¹⁴ Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31 (5): 593–604.

¹⁵ Pizzol D., Smith L., Fontana L., et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21 (4): 657–666.

¹⁶ Calderón B., Gómez-Martín J.M., Vega-Piñero B., et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology.* 2016; 4 (1): 62–67.

¹⁷ Luconi M., Samavat J., Seghieri G., et al. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index? *Fertil. Steril.* 2013; 99 (7): 1872–1879.e1.

¹⁸ Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019; 82 (5): e13178.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Согласно собственным данным эксперта по оценке мужского фактора при неудачах циклов ЭКО, у пациентов с ожирением уровень оксидативного стресса в сперматозоидах был кратно выше, чем у пациентов с нормальным весом. При наличии гипогонадизма увеличивался риск анеуплоидии сперматозоидов, что является потенциальным фактором для выкидышей и прерывания беременности.

Ожирение четко ассоциировано с фрагментацией ДНК сперматозоидов через оксидативный стресс. Высокий индекс ДНК-фрагментации сперматозоидов у мужчин повышает вероятность рецидивирующих потерь беременности независимо от метода оплодотворения¹⁹.

В настоящее время широко изучается эпигенетика спермы. Важным звеном эпигенетической регуляции сперматогенеза считается фолатный цикл. Установлено, что нарушение метилирования ДНК при его дисфункции реализуется через дефицит донора метильных групп – S-аденозилметионина²⁰. Туры метилирования проходят как на этапе внутриутробного развития, так и на этапах сперматогенеза и оплодотворения, когда яйцеклетка сама дометилюет геном сперматозоида, восстанавливая собственные метки.

Сегодня не вызывает сомнений, что эпигенетические изменения передаются по мужской линии. Именно так происходит межпоколенческая передача влияния

ожирения и диабета. Ожирение и диабет у отцов могут изменять эпигенетический профиль сперматозоидов, что влияет на экспрессию генов у потомства и повышает риск развития метаболических нарушений.

Материнское ожирение, в свою очередь, тоже влияет на мужское здоровье. Так, активация и деактивация X-хромосомы, которую мальчик получает от мамы и в которой находится большое количество генов, отвечающих за сперматогенез, зависят от наличия или отсутствия ожирения у матери.

Потеря веса может ремоделировать эпигенетическую сигнатуру сперматозоидов у мужчин с ожирением.

На сегодняшний день доказано, что рецепторы ГПП-1 экспрессируются в клетках Лейдига, клетках Сертоли и непосредственно в сперматозоидах²¹. При этом ГПП-1 является регулятором гомеостаза глюкозы и энергетического обмена в яичках, поддерживая таким образом нормальное течение сперматогенеза.

Изучение эффектов ГПП-1 в клетках Сертоли человека показало, что при высоких концентрациях ГПП-1 мембранный потенциал митохондрий и оксидативный стресс снижались. Это продемонстрировало присутствие рецепторов ГПП-1 в клетках Сертоли и определило их роль в энергетическом гомеостазе яичек²².

В ряде исследований сравнивались эффекты арГПП-1

и заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) у мужчин с ожирением и вторичным гипогонадизмом. В частности, лираглутид продемонстрировал способность умеренно повышать уровень общего тестостерона без подавления гонадотропинов, что согласуется с частичным восстановлением гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Заместительная терапия тестостероном в большей степени увеличивала уровень общего тестостерона, однако ожидаемо подавляла содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), то есть не восстанавливала центральную регуляцию²³.

Терапия арГПП-1 у мужчин с избыточной массой тела и ожирением ассоциирована с возрастанием уровня ЛГ и ФСГ, общего и свободного тестостерона, ГСПГ, показателей эректильной функции, оцениваемой с помощью Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5), на фоне снижения массы тела²⁴.

В контролируемом пилотном исследовании сравнивали эффект тирзепатида, а также ЗТТ и мероприятий по изменению образа жизни у мужчин с ожирением и гипогонадизмом. Тирзепатид обеспечивал достоверное увеличение уровней ЛГ, ФСГ, ГСПГ, свободного тестостерона и значений МИЭФ-5, а также снижение уровня эстрадиола по сравнению с другими вариантами терапии²⁵.

¹⁹ McQueen D.B., Zhang J., Robins J.C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2019; 112 (1): 54–60.e3.

²⁰ Hoek J., Steegers-Theunissen R.P.M., Willemsen S.P., Schoenmakers S. Paternal folate status and sperm quality, pregnancy outcomes, and epigenetics: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020; 64 (9): e1900696.

²¹ Varnum A.A., Pozzi E., Deebel N.A., et al. Impact of GLP-1 agonists on male reproductive health – a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 60 (1): 50.

²² Martins A.D., Monteiro M.P., Silva B.M., et al. Metabolic dynamics of human Sertoli cells are differentially modulated by physiological and pharmacological concentrations of GLP-1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 362: 1–8.

²³ Jensterle M., Podbregar A., Goricar K., et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr. Connect.* 2019; 8 (3): 195–202.

²⁴ Salvio G., Ciarloni A., Ambo N., et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on testicular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2025; 13 (8): 2022–2034.

²⁵ La Vignera S., Cannarella R., Garofalo V., et al. Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 92.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Далее С.В. Боголюбов представил клинический пример эффективности применения тирзепатида (препарата Седжаро) в комплексной терапии репродуктивных нарушений у пациента с избыточной массой тела.

Пациент К., 35 лет, с ожирением первой степени. Рост – 197 см, вес – 128 кг, ИМТ – 33 кг/м².

Мужчина обратился по поводу планирования беременности в паре.

В анамнезе операции по поводу варикоцеле, снижение индекса фрагментации (ИФ) ДНК до 14% после лечения, наступление беременности в паре, рождение ребенка.

На момент повторного обращения ИФ ДНК сперматозоидов увеличился до 38%, нарушение упаковки хроматина составило 20%, уровень АФК в сперматозоидах – 3,3 (норма < 2 СРМ × 10⁷ на 10 млн клеток (СРМ – counts per minute, число импульсов в минуту при хемилюминесценции)). В гормональном профиле обращали на себя внимание увеличение уровня эстрогена (192 пмоль/л) и соответственно эстрадиола (103 пмоль/л), признаки дефицита В₉ и гипервитаминоза В₆,

выраженное снижение прогрессивной подвижности А + В (11% + 2%). Диагноз: планирование беременности в паре, варикоцеле первой степени, рецидив, начальная стадия гиперплазии простаты, ожирение первой степени, гиперэстрадиолемия, дислипидемия, дефицит В₉, гипервитаминоз В₆, астенозооспермия.

К уже имеющейся терапии препаратом Семавик Некст в дозе 1,7 мг/нед, которую пациент получал в течение шести месяцев и которая привела к снижению массы тела на 7 кг, были добавлены меланотропин, анастрозол, метформин, омега-3, фолиевая кислота, ацетил-L-карнитин.

На фоне комплексной терапии в течение семи недель уменьшился уровень эстрогена и эстрадиола, но ИФ ДНК увеличился до 44%. Дальнейшего снижения массы тела не произошло.

В схему лечения был добавлен препарат Седжаро в дозе 10 мг, который способствовал значимому снижению веса (на 15 кг), уменьшению фрагментации ДНК сперматозоидов, увеличению количества и подвижности сперматозоидов.

Суммарное снижение веса на фоне терапии препаратами Семавик Некст и Седжаро составило 22 кг, при этом значения ИФ ДНК сократились в два раза и составили 18%. Таким образом, снижение веса на фоне терапии препаратом Седжаро ассоциировалось с улучшением стандартных параметров спермы и генетической целостности ДНК сперматозоидов. Данный результат был достигнут с помощью комплексной терапии при снижении веса на 17,2%.

Ожирение – не безобидное состояние для мужской репродуктивной системы, поскольку является основным кофактором репродуктивных нарушений. Персонализация подхода связана с оценкой полиморфизма генов антиоксидантной системы и уровня оксидативного стресса. Эпидемия ожирения через поколение может стать эпидемией мужского бесплодия, но эпигенетические изменения обратимы при снижении веса и нормализации метаболизма. Новые препараты Седжаро и Семавик позволяют быстро и значимо уменьшить массу тела, улучшить метаболизм и вернуть эпигенетические изменения в норму.

Какие преимущества демонстрируют агонисты рецепторов ГПП-1 и твинкретины в разрезе патологии сердечно-сосудистой системы

По словам Жанны Давидовны КОБАЛАВА, заслуженного деятеля науки РФ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, полисистемный метаболический синдром определяет актуальность холистического подхода и применения наднозологических препаратов. Ожирение, а точнее дисфункциональная жировая ткань, запускает основные

патофизиологические процессы, определяющие структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы.

Суть концепции применения наднозологических препаратов состоит в воздействии не на конкретную болезнь или компонент метаболического синдрома, а на универсальные патологические механизмы их формирования и прогрессирования. К этим механизмам относятся оксидативный стресс, воспаление, дисфункция эндотелия, гиперактивность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Холистическая

концепция тесно связана с донозологической диагностикой, то есть выявлением обратимых функциональных нарушений на ранних стадиях. Наднозологический подход означает смену парадигмы с лечения отдельных болезней/компонентов на системное управление здоровьем.

Яркими примерами наднозологических препаратов являются семаглутид и тирзепатид. Они обладают множественными протективными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы. Семаглутид (Семавик) и тирзепатид (Седжаро) оказывают воздействие на все ключевые факторы сердечно-сосудистого риска (ожирение, гликемию, дислипидемию), а также на факторы остаточного риска, в частности уровень С-реактивного белка.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Препараты демонстрируют многоуровневое влияние на сердечно-сосудистую систему, что определяет перспективу их активного использования у пациентов с ожирением/избыточным весом и широким кругом сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклеротического происхождения.

Как следствие, препараты способны снижать риск сердечно-сосудистых исходов, причем независимо от степени снижения веса и уровня HbA1c. К потенциальным эффектам семаглутида (Семавик) и тирзепатида (Седжаро) следует отнести влияние на эпикардальную жировую ткань и эндотелий. Вполне вероятно, что семаглутид и тирзепатид закрепят прорыв невосприимчивости в лечении сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.

Между тем в реальной клинической практике осведомленность врачей о кардиопротективных свойствах этих препаратов низкая. Опрос 122 практикующих врачей показал шокирующий разрыв между наукой и практикой. Согласно опросу, только 48% врачей знают о кардиопротективных эффектах этих препаратов у пациентов с СД 2 типа, 39% врачей – у пациентов с ожирением без СД 2 типа. Врачи сильно недооценивают реальную эффективность препаратов и завышают количество побочных эффектов²⁶.

Несмотря на то что в марте 2024 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрили расширение показаний для применения семаглутида, в том числе при

ожирении без СД 2 типа, менее чем 1% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением начали терапию данным препаратом. В настоящее время тренды назначения препаратов различаются. Если за всплеском назначений семаглутида их частота несколько снизилась и стабилизировалась, то частота назначений тирзепатида демонстрирует постоянный рост без падений, что отражает приоритет большей эффективности в снижении веса для врачей и пациентов^{27–29}.

На сегодняшний день только арГПП-1 семаглутид и арГПП-1/ГИП тирзепатид имеют доказанную сердечно-сосудистую безопасность. Первый – у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от наличия СД 2 типа. Второй – у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением и СД 2 типа. У некоторых применяемых в клинической практике препаратов сердечно-сосудистая безопасность не исследована (например, орлистат). Другие препараты (дексфенфлурамин, сибутрамин, лоркасерин) отозваны экспертами FDA и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) в связи с увеличением сердечно-сосудистого риска на фоне их применения.

Исследование SELECT – первое рандомизированное клиническое исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов при применении арГПП-1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением без СД 2 типа. Это исследование впервые показало возможность

влияния арГПП-1 семаглутида на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями без СД 2 типа³⁰. На фоне терапии семаглутидом наблюдалось снижение на 20% риска развития сердечно-сосудистых событий (MACE). Важно, что эффект сохранялся и у пациентов со снижением массы тела менее 5%, что указывает на наличие у семаглутида кардиопротективных механизмов, частично не зависящих от снижения веса.

В исследовании SURMOUNT-5 у подавляющего большинства пациентов, получавших тирзепатид и достигших одновременно снижения отношения окружности талии к росту менее 0,53 и ИМТ менее 27 кг/м², наблюдалось выраженное улучшение ключевых показателей здоровья в виде достижения целевого артериального давления (99%), уровня триглицеридов (94%), нормогликемии (87%), нормального уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (87%). Таким образом, лечение, направленное на достижение целевых показателей здоровья, может эффективно устранять основное метаболическое заболевание.

В исследовании SURPASS-CVOT впервые напрямую сравнивали сердечно-сосудистые исходы двух вариантов терапии инкретинами (тирзепатидом и дулаглутидом) у взрослых с СД 2 типа и установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями³¹. Это двойное слепое рандомизированное клиническое исследование продолжительностью более четырех лет и с участием

²⁶ Krishnan S., Srivastava P.K., Attaluri J., et al. Physician perceptions of the safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists: underestimation of cardiovascular risk reduction and discrepancies with clinical evidence. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025; 12 (1): 19.

²⁷ Berning P., Adhikari R., Schroer A.E., et al. Longitudinal analysis of obesity drug use and public awareness. *JAMA Netw. Open.* 2025; 8 (1): e2457232.

²⁸ Gasoyan H., Butsch W.S., Casacchia N.J., et al. Reasons for discontinuation of obesity pharmacotherapy with semaglutide or tirzepatide in clinical practice. *Obesity (Silver Spring)*. 2025; 33 (12): 2296–2303.

²⁹ Li P., Varghese J.S., Shah M.K., et al. Prescribing trends of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes or obesity. *JAMA Netw. Open.* 2025; 8 (10): e2540890.

³⁰ 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.

³¹ Nicholls S.J., Bhatt D.L., Buse J.B., et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am. Heart J.* 2024; 267: 1–11.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

13 165 пациентов из 30 стран показало, что тирзепатид «не хуже» дулаглутид (первичная конечная точка). Выраженное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему дулаглутид по сравнению с плацебо ранее было продемонстрировано в исследовании REWIND. В 2026 г. были опубликованы результаты непрямого сравнения эффективности тирзепатида (группа из исследования SURPASS-CVOT) с эффективностью плацебо (группа из исследования REWIND)³². В подтверждающем анализе при сравнении со всеми пациентами из исследования REWIND, получавшими плацебо, и при объединенном анализе (арГПП-1 против плацебо) все выявленные тенденции были подтверждены. Речь, в частности, идет о снижении риска достижения комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + острое нарушение мозгового кровообращения) на 28%, наступления сердечно-сосудистого события, включая развитие сердечной недостаточности, – на 30%, общей смертности – на 39%. Полученные данные подтверждают способность тирзепатида снижать риск сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми событиями. В настоящее время завершен набор участников в исследование SURMOUNT-ММО. Данное исследование проводится с целью доказать эффективность тирзепатида в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых

заболеваний у пациентов с ожирением и избыточной массой тела без СД 2 типа³³. Планируемое время наблюдения после периода титрации тирзепатида (24 недели) составляет 3,5 года.

Доказанные кардиопротективные свойства арГПП-1 и иНГЛТ-2 позволили включить их в руководство Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2024 г. и рекомендовать пациентам с СД 2 типа и заболеванием периферических артерий и аорты для улучшения сердечно-сосудистых исходов.

Особого внимания заслуживает благотворное влияние арГПП-1 на артериальное давление. Выявляемость артериальной гипертензии увеличивается прямо пропорционально повышению ИМТ, достигая 78% у пациентов с ожирением и СД 2 типа³⁴. Это подтверждено данными российского исследования, в котором избыточная масса тела и ожирение выступили в качестве наиболее сильных факторов риска развития неконтролируемой артериальной гипертензии³⁵.

Неслучайно на современном этапе обсуждается возможность смены парадигмы лечения метаболической или обесогенной артериальной гипертензии с акцентом на инкретиновые препараты, поскольку арГПП-1 и арГПП-1/ГИП воздействуют на все ключевые механизмы становления и прогрессирования заболевания³⁶.

В рамках исследовательской программы SELECT были продемонстрированы благоприятные

эффекты семаглутида у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. Согласно метаанализу, у пациентов, получавших семаглутид, в три раза чаще снижали дозу или отменяли другие антигипертензивные препараты. Так, в группе семаглутида деэскалация антигипертензивной терапии наблюдалась у 27% пациентов с резистентной артериальной гипертензией по сравнению с 3% в группе плацебо. Был сделан вывод, что семаглутид может быть дополнительным эффективным средством лечения пациентов с артериальной гипертензией и ожирением³⁷.

Тирзепатид также оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ожирением или избыточным весом без сердечной недостаточности. Так, в исследовании SURMOUNT-1 на фоне терапии тирзепатидом в дозах 5/10/15 мг отмечалось снижение систолического артериального давления (САД) на 6,8 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) на 4,2 мм рт. ст.³⁸.

Современные европейские и российские руководства уже сместили фокус с цифр давления на общий сердечно-сосудистый риск. Инкретины, которые снижают сердечно-сосудистый риск независимо от артериального давления (за счет снижения веса, уровня липидов и глюкозы в крови), идеально вписываются в эту концепцию. Таким образом, роль инкретинов в лечении пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа повышается.

³² Sattar N., Gerstein H.C., D'Alessio D., et al. Estimating the true MACE benefits from tirzepatide in SURPASS-CVOT using an imputed placebo analysis of REWIND. *Diabetes Care*. 2026; dc260298.

³³ Lam C.S.P., Rodriguez A., Aminian A., et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2025; 33 (9): 1645–1656.

³⁴ Moiz A., Zolotarova T., Filion K.B., Eisenberg M.J. GLP-1 receptor agonists and blood pressure: a state-of-the-art review of mechanisms, evidence, and clinical implications. *Am. J. Hypertens*. 2026; 39 (5): 611–622.

³⁵ Корсунский Д.В., Бойцов С.А., Концевая А.В. и др. Клиническая эффективность дистанционного наблюдения за уровнем артериального давления в условиях реальной клинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24 (5): 4374.

³⁶ Dreher L., Kylies D., Danser A.H.J., Wenzel U.O. Incretin-based therapies: a paradigm shift in blood pressure management? *Hypertension*. 2025; 82 (7): 1167–1174.

³⁷ Kennedy C., Hayes P., Cicero A.F.G., et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2024; 45 (38): 4124–4134.

³⁸ Krumholz H.M., de Lemos J.A., Sattar N., et al. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart*. 2024; 110 (19): 1165–1171.



Алгоритм деэскалации антигипертензивной терапии у пациентов при приеме инкретиномиметиков

Свое выступление Владимир Владимирович САЛУХОВ, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный эндокринолог Минобороны России, главный эндокринолог Ленинградской области, начал с представления данных исследования ЭССЕ-РФЗ, согласно которым в России распространенность артериальной гипертензии составляет 49,1% у мужчин и 39,9% у женщин, причем безотносительно пола половина этих пациентов имеют ожирение³⁹. Лучшим доказательством наличия индуцированной ожирением артериальной гипертензии, которая характеризуется резистентностью к стандартной терапии и ранним поражением органов-мишеней, является тот факт, что у 40–60% лиц с ожирением после бариатрических операций отмечается ремиссия гипертензии, не требующая приема антигипертензивных препаратов. Это позволяет говорить об особом фенотипе артериальной гипертензии, который, по мнению эксперта, следует определить термином «обесогенная артериальная гипертензия» (от лат. *obesitas* – тучность)⁴⁰. Настоящим прорывом в лечении ожирения стало внедрение в клиническую практику

инкретиномиметиков. Установлено, что эти эффективные вес-снижающие препараты запускают мощные физиологические сдвиги, следствием которых является неизбежное снижение артериального давления. В исследовании STEP применение семаглутида в дозе 2,4 мг/нед приводило к устойчивому и клинически значимому снижению САД в среднем на 4,8–6,0 мм рт. ст. Уникальность данных заключается в том, что этот эффект наблюдался как у лиц с нормотензией, так и у лиц с гипертензией. В исследовании SURMOUNT с участием пациентов с ожирением терапия тирзепатидом в дозах 5, 10 и 15 мг способствовала дозозависимому уменьшению САД с максимальным снижением до 12,6 мм рт. ст.⁴⁰. Важно, что антигипертензивный эффект арГПП-1 и арГПП-1/ГИП не является следствием исключительно снижения массы тела. При сравнении эффектов тирзепатида и плацебо было доказано, что потеря массы тела объясняет лишь около 68% случаев снижения САД. Остальные 30% случаев обусловлены так называемыми прямыми тканевыми эффектами и не связаны с динамикой ИМТ⁴¹. При этом высокая антигипертензивная эффективность инкретиномиметиков формирует клинический парадокс, который

заключается в том, что сохранение прежних доз антигипертензивных препаратов в условиях резкого снижения объема циркулирующей крови и вазодилатации приводит к неконтролируемому падению давления. При потере более 15% массы тела риск развития ортостатической гипотензии и синкопальных состояний возрастает в три раза, если антигипертензивная терапия не корректируется⁴². Это обуславливает актуальность оценки проводимой антигипертензивной терапии и ее деэскалации.

На основе поэтапной модели Д. Шеппарда и региональных протоколов постбариатрического наблюдения пациентов^{43, 44} был разработан и адаптирован апробированный протокол безопасной деэскалации антигипертензивной терапии. Для своевременного пересмотра ее схемы необходимо мониторировать ключевые триггеры старта деэскалации – клинический и динамический. Клинический триггер предусматривает достижение офисного САД менее 120 мм рт. ст. или стабильного домашнего артериального давления менее 110/70 мм рт. ст., динамический – потерю каждые 5–10% от исходной массы тела, что является обязательным поводом для ревизии назначений. Деэскалация осуществляется поэтапно:

- этап 1 – идентификация с ревизией медикаментов;
- этап 2 – измерение с подтверждением истинности гипотензии;

³⁹ Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФЗ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8S): 3793.

⁴⁰ Салухов В.В., Галстян Г.Р., Неймарк А.Е. и др. «Эстафетный подход» в лечении ожирения: от инкретиномиметиков до бариатрической хирургии и снова к медикаментозной терапии. Медицинский совет. 2026; 20 (5): 158–173.

⁴¹ Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N. Engl. J. Med. 2022; 387 (3): 205–216.

⁴² Archer L., Koshiairis C., Lay-Flurrie S., et al. Development and external validation of a risk prediction model for falls in patients with an indication for antihypertensive treatment: retrospective cohort study. BMJ. 2022; 379: e070918.

⁴³ Sheppard J.P., Temple E., Wang A., et al. Effect of antihypertensive deprescribing on hospitalisation and mortality: long-term follow-up of the OPTiMISE randomised controlled trial. Lancet Healthy Longev. 2024; 5 (8): e563–e573.

⁴⁴ Brignole M., Rivasi G., Fedorowski A., et al. Tests for the identification of reflex syncope mechanism. Expert Rev. Med. Devices. 2023; 20 (2): 109–119.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

- этап 3 – расстановка приоритетов с точки зрения выбора класса препарата для первоочередной отмены;
- этап 4 – снижение дозы на 50% или отмена одного препарата из схемы за шаг;
- этап 5 – мониторинг с оценкой через одну – четыре недели после каждого шага снижения.

При отмене препаратов разумно применять концепцию обратных рекомендаций – двигаться в порядке, строго обратном классическим схемам инициации лечения. Так, в первую очередь отменяются препараты с наименьшей органопротекцией, в последнюю очередь – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов⁴⁵.

Профессор В.В. Салухов кратко охарактеризовал апробированный алгоритм деэскалации антигипертензивной терапии в зависимости от потери веса и с учетом иерархии отмены антигипертензивных препаратов, а также мониторинга и правила безопасной остановки⁴⁰. Суть столь важного элемента мониторинга, как правило безопасной остановки, заключается в следующем: если после отмены препарата артериальное давление возвращается к высоким значениям (САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст.), деэскалация немедленно прекращается, а прежняя терапия возобновляется.

Завершая выступление, профессор В.В. Салухов отметил, что внедрение в клиническую практику инкретиномиметиков знаменует фундаментальный сдвиг

в лечении обесогенной артериальной гипертензии. Инкретиномиметики обладают мощным, независимым от вес-редукции антигипертензивным потенциалом, реализуемым через эндотелий и почки, что делает прежние дозы антигипертензивных препаратов потенциально опасными. Это диктует необходимость перехода от стратегии ступенчатого усиления доз к парадигме проактивной деэскалации. Деэскалация антигипертензивной терапии – это не просто предотвращение развития побочных эффектов. При потере более 20% массы тела у 40–60% пациентов обесогенная артериальная гипертензия способна перейти в длительную ремиссию, продолжительность которой будет определяться устойчивостью достигнутой пациентом вес-редукции.

Инкретины в практике бариатрического хирурга

По мнению Александра Евгеньевича НЕЙМАРКА, к.м.н., ведущего научного сотрудника Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, исполнительного директора МОО «Общество бариатрических хирургов», при выборе метода лечения ожирения перед специалистами стоит дилемма. С одной стороны, в клинических рекомендациях по лечению ожирения 2024 г. четко указаны показания к проведению бариатрической операции: ИМТ 35 кг/м² плюс метаболическое нарушение или ИМТ более 40 кг/м². С другой стороны, появляется все больше данных о высокой эффективности инкретиномиметиков в снижении массы тела.

Так, в исследовании SURMOUNT-4 на фоне терапии тирзепатидом в течение 88 недель потеря веса составила 25,8%⁴⁶. Подобный результат сопоставим с эффектом некоторых бариатрических операций. Для лечения ожирения характерны две основные проблемы – набор веса и недостаточная потеря веса. Они весьма актуальны и для бариатрической хирургии.

В 2024 г. был опубликован консенсус Международной федерации хирургии ожирения, в котором сформулированы два критерия неэффективности бариатрической хирургии⁴⁷:

- субоптимальный первичный клинический ответ (снижение

общей массы тела менее 20% или недостаточный эффект на осложнения ожирения);

- поздний рецидив после операции (возврат веса более 30% от первоначально потерянной массы тела либо ухудшение течения осложнения ожирения).
- Безусловно, бариатрическая хирургия является эффективным методом лечения ожирения. Согласно результатам проспективного рандомизированного клинического исследования, у большинства пациентов в течение десяти лет после операции медиана снижения массы тела составила более 30%. Однако 15–30% пациентов оставались в зоне риска субоптимального ответа или рецидива⁴⁸. Кроме того, было показано, что через пять лет после бариатрической операции 55,4% пациентов

⁴⁵ Sheppard J.P., Burt J., Lown M., et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. JAMA. 2020; 323 (20): 2039–2051.

⁴⁶ Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA. 2024; 331 (1): 38–48.

⁴⁷ Salminen P., Kow L., Aminian A., et al. IFSO Consensus on Definitions and Clinical Practice Guidelines for Obesity Management – an International Delphi Study. Obes. Surg. 2024; 34 (1): 30–42.

⁴⁸ Salminen P., Grönroos S., Helmiö M., et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2022; 157 (8): 656–666.



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

Плато в снижении веса оценивается через год-полтора после бариатрического вмешательства. До начала эры инкретиномиметиков единственным вариантом при наборе веса или недостаточной его потере после бариатрической операции считалась повторная операция. Сегодня достичь контроля веса без повторной операции позволяет инкретиновая терапия семаглутидом или тирзепатидом. Назначение инкретиномиметиков способствует эффективному снижению массы тела, улучшению метаболических показателей, поддержанию результата операции

набирали более 25% от максимально потерянной массы тела⁴⁹. Решить эти проблемы может помочь современная вес-снижающая фармакотерапия.

До начала эры инкретиномиметиков единственным вариантом при наборе веса или недостаточной его потере после бариатрической операции считалась повторная операция. Сегодня достичь контроля веса без повторной операции позволяет инкретиновая терапия семаглутидом или тирзепатидом. Назначение инкретиномиметиков способствует эффективному снижению массы тела, улучшению метаболических показателей, поддержанию результата операции.

Плато в снижении веса оценивается через год-полтора после бариатрического вмешательства. Снижение общей массы тела менее чем на 20% или избыточной массы тела менее чем на 50% расценивается как недостаточное. Важно проанализировать рацион питания пациента, насколько реализованы возможности самой бариатрической операции.

Далее А.Е. Неймарк привел клинические примеры эффективности применения тирзепатида (препарата Седжаро) при недостаточной потере массы тела, рецидиве

и в качестве предоперационной подготовки при ожирении.

Пациентка М., 34 года. Исходная масса тела – 124 кг, ИМТ – 46,6 кг/м².

Через полтора года после продольной резекции желудка вес больной снизился на 31 кг и составил 93 кг, ИМТ – 34,96 кг/м².

Пациентке была назначена терапия препаратом Седжаро в дозе 2,5 мг в течение трех месяцев без эскалации дозы.

Через три месяца терапии вес снизился на 9 кг и составил 84 кг, ИМТ – 31,5 кг/м², при этом отсутствовали побочные эффекты, связанные с применением инкретиномиметиков.

В настоящее время пациентка продолжает принимать препарат Седжаро.

Как уже отмечалось, повторный набор веса представляет собой довольно распространенное явление. Эффективность и безопасность консервативного подхода при рецидиве получили убедительное подтверждение в современной литературе. Систематический обзор и метаанализ восьми ретроспективных исследований (2019–2025 гг.) продемонстрировали, что противорецидивное лечение семаглутидом и тирзепатидом

способствовало успешной вес-редукции и контролю веса. Так, семаглутид обеспечивал потерю массы тела в среднем на 10,97%, тирзепатид – на 13,63%. Частота НЯ составила 15% в отсутствие серьезных побочных эффектов⁵⁰.

У пациентов со сверхожирением (ИМТ > 50 кг/м²) предоперационная терапия по снижению веса приводит к уменьшению объема печени и улучшению визуализации структур брюшной полости, сокращению времени операции, снижению риска развития послеоперационных осложнений.

Далее эксперт привел яркий клинический пример предоперационной подготовки пациента с выраженным ожирением.

Пациент С., 49 лет, с морбидным ожирением. Вес – 192 кг, рост – 185 см, ИМТ – 56,1 кг/м².

Сопутствующие заболевания: апноэ сна, артериальная гипертензия.

Перед бариатрической операцией пациенту была назначена терапия препаратом Седжаро в дозе 2,4 мг в течение четырех недель с последующим переходом на дозу 5 мг, принимаемую также в течение четырех недель.

Через восемь недель терапии вес больного снизился на 17 кг. ИМТ составил 51 кг/м².

Пациенту было проведено бариатрическое вмешательство в виде лапароскопической продольной резекции желудка.

Через шесть месяцев после операции вес пациента составил 124 кг, ИМТ – 36 кг/м².

Примером поэтапного лечения также может служить опубликованный клинический случай 49-летнего мужчины с исходным ИМТ 106,25 кг/м².

Шестимесячная предоперационная подготовка тирзепатидом (инициация в дозе 2,5 мг с титрацией до 10 мг) и низкокалорийной

⁴⁹ King W.C., Hinerman A.S., Belle S.H., et al. Comparison of the performance of common measures of weight regain after bariatric surgery for association with clinical outcomes. JAMA. 2018; 320 (15): 1560–1569.

⁵⁰ Manyari A.A.O., Alvarez A.L.A., Manyari J.D.O. Effects of semaglutide and tirzepatide on recurrent weight gain after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Obes. Surg. 2025; 35 (12): 5596–5605.

Новая эра двойного действия
в лечении СД2 и ожирения



Седжаро® —
Не живот, а талия



25 ГЕРОФАРМ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородский ул., д. 9/ЖК (ШОУ-РУМ 79-75 (многоканальный),
факс (812) 703-79-76, телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
Реклама

Sejaro®



XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения»

диетой привела к потере 65 кг массы тела до операции и к дальнейшему ее снижению на 101 кг через 12 месяцев⁵¹. В настоящее время наиболее эффективной является доктрина эстафетного подхода, основанная на сквозном мультидисциплинарном взаимодействии в управлении

ожирением и предусматривающая четко спланированную стратегию объединения модификации образа жизни, мощной фармакотерапии и бариатрической хирургии⁴⁰. Таким образом, целесообразность применения агонистов инкретин-нов до и после бариатрической операции не вызывает сомнений.

Сочетание бариатрической хирургии и фармакотерапии позволяет на долгие годы получить эффективное управление ожирением. «Чем больше будет неконкурентного взаимодействия, тем эффективнее мы будем лечить ожирение», – уточнил эксперт в заключение.

Протокол подготовки к плановому оперативному или эндоскопическому вмешательству пациентов, принимающих инкретиниметики

По словам профессора В.В. Салухова, существующая практика рутинной отмены инкретиниметиков перед плановыми хирургическими или эндоскопическими вмешательствами является ошибочной стратегией. Как известно, применение этих препаратов вызывает существенное замедление опорожнения желудка и развитие медикаментозно-индуцированного гастропареза. Тем не менее современные рекомендации ведущих медицинских сообществ постепенно отказываются от стратегии прерывания терапии в пользу перехода на 24-часовое голодание с приемом исключительно прозрачных жидкостей.

Краткосрочная отмена препаратов не обоснована физиологически. Из-за длительного периода полувыведения еженедельных форм (пять – семь дней) даже через неделю после инъекции в крови циркулирует около 50% дозы. Для полного восстановления нормальной моторики желудка требуется пауза не менее четырех-пяти недель. Столь длительное прерывание лечения несет серьезные риски: утрату гликемического

контроля, эффект метаболического рикошета (быстрый набор веса и неконтролируемый аппетит), а также потерю толерантности к препарату, что впоследствии потребует повторной длительной титрации дозы.

Для выбора оптимальной тактики периоперационного ведения целесообразно разделять пациентов в зависимости от риска бронхолегочной аспирации на группы А и Б. Группа А – группа низкого риска: пациенты на стабильной терапии (на поддерживающей дозе более трех месяцев), не предъявляющие гастроинтестинальных жалоб. Группа Б – группа высокого риска: пациенты с активными диспепсическими жалобами (тошнота, рвота, вздутие увеличивают риск обнаружения остаточного содержимого более чем в пять раз), морбидным ожирением или получающие высокие дозы терапии. При этом важно помнить, что отсутствие жалоб (тихий полный желудок) не гарантирует полного опорожнения⁵². Пациентам с недавним стартом терапии или эскалацией дозы плановые процедуры рекомендуется отсрочить на три месяца.

Хотя 24-часовая диета из прозрачных жидкостей минимизирует задержку плотных масс, она не решает фундаментальную проблему атонии желудка и не исключает риск скопления жидкого содержимого⁵³. Поэтому для надежной профилактики предложен комбинированный протокол: 24-часовое жидкое голодание в обязательном порядке дополняется приемом прокинетиков (например, пероральным приемом метоклопрамида в дозе 10 мг три раза в день накануне вмешательства или итоприда в дозе 50 мг три раза в день) для принудительного медикаментозного преодоления гастропареза⁵⁴.

Таким образом, новый стандарт безопасной подготовки позволяет продолжить таргетную терапию инкретиниметиками и включает два ключевых компонента: двойную медикаментозно-диетическую подготовку (прозрачные жидкости + прокинетики) для всех групп; POCUS-арбитраж (обязательное прикроватное ультразвуковое исследование желудка в день операции) для пациентов группы высокого риска.

Подобный подход позволяет надежно нивелировать анестезиологические риски, обеспечить адекватное опорожнение желудка и провести хирургическое вмешательство максимально безопасно. 📌

⁵¹ Daou C., Barajas-Gamboa J.S., Salloum C., Guerron A.D. Very-low-calorie-diet, tirzepatide, and bariatric surgery: a multidisciplinary success in super-super obesity. J. Surg. Case Rep. 2025; 2025 (4): rjae816.

⁵² Crespo J., Rodríguez-Duque J.C., Iruzubieta P., et al. GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal endoscopy: a narrative review of risks, management strategies, and the need for clinical consensus. J. Clin. Med. 2025; 14 (15): 5597.

⁵³ Ghazanfar H., Javed N., Qasim A., et al. Is it necessary to stop glucagon-like peptide-1 receptor agonists prior to endoscopic procedure? A retrospective study. World J. Gastroenterol. 2024; 30 (26): 3221–3228.

⁵⁴ Салухов В.В., Щеголев А.В., Крюков Е.В. и др. Алгоритм подготовки к эндоскопическим или хирургическим вмешательствам пациентов, получающих инкретиниметики. Медицинский совет. 2026; 20 (7): 92–105.