



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 16

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



КАРДИОЛОГИЯ / ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

КАРДИОЛОГИЯ / ЭНДОКРИНОЛОГИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

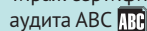
Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 октября 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного



© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No. ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials are
those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
October 31, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главные редакторы номера:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова (Москва, Россия)

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Адаев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихин И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровищенко А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхова Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editors in Chief of the Issue:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov (Moscow, Russia)

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 9

Артериальная гипертензия

Гиляревский С.Р., Щедрина А.Ю.,
Голшмид М.В.
Коррекция определенных
патофизиологических звеньев сердечно-
сосудисто-почечного метаболического
синдрома (часть вторая): роль применения
моксонидина 19

Дислипидемия

Горбань В.В., Горбань Е.В., Лещенко В.А.,
Кочерга П.Е.
Оценка эффективности стационарного
лечения липидемии у пациентов
с коморбидной артериальной
гипертензией 3-й стадии 28

Хроническая сердечная недостаточность

Ларина В.Н.
Сердечная недостаточность с улучшенной
фракцией выброса левого желудочка:
встречаемость, диагностика, возмож-
ности тактики ведения и прогноз 39

Токмачев Р.Е., Будневский А.В.,
Концевая А.В., Кравченко А.А.,
Натаров А.А., Симион А.Ю.,
Кострыкина М.С.
Прогностическая ценность теста
шестиминутной ходьбы у пациентов
с хронической сердечной
недостаточностью 45

Острый коронарный синдром

Назарова О.А., Орлов Р.Б., Рачкова С.А.,
Балаян А.А., Сербина Ю.С., Бурсиков А.В.,
Мясоедова С.Е.
Анализ ведения больных острым
коронарным синдромом с позиций
клинических рекомендаций 52

Семиголовский Н.Ю., Семенова И.Г.,
Козаев А.В., Гуслев А.Б., Мазуренко С.О.,
Бердикулова Т.Т.
Метод кардиопротекции при чрескожном
коронарном вмешательстве у пациентов
старческого возраста с острым
коронарным синдромом 61

Коморбидный пациент

Лейдерман И.Н., Маричев А.О.,
Комиссарова В.А.
Профилактика синдрома кишечной
недостаточности после
кардиохирургических операций
с искусственным кровообращением .. 69

Деришева Д.А., Яхонтов Д.А., Вавилин В.А.,
Лукинов В.Л.
Варианты нуклеотидной
последовательности генов сосудистого
ремоделирования и ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы у пациентов
с ишемической болезнью сердца
в постковидном периоде 77

Практика

Баймуканов А.М., Вайсман Ю.Д.,
Котляревская Е.И., Мелехов А.В.
Клинический случай транстретринового
амилоидоза сердца дикого типа
у пациента 56 лет 86

Веретюк В.В., Цыганкова О.В.,
Тимошенко О.В.
Взаимосвязь качества сна
с распределением жировой ткани
и сердечно-сосудистым риском
у молодых мужчин 96

Сахарный диабет

Кузина И.А., Эльмурзаева Э.А.,
Петунина Н.А.
Непрерывный мониторинг глюкозы
у пациентов с сахарным диабетом
2-го типа на пероральной
сахароснижающей терапии 107

Павлова М.Г.
Семаглутид: многоуровневая
органопротекция при сахарном диабете
2-го типа – от сердца и почек
до периферических сосудов 119

Адашева Т.В., Губернаторова Е.Е.,
Фомина Е.И., Лобанова Е.Г.
Предиабет – окно возможностей
для профилактических вмешательств.
Часть 1 128

Павлова М.Г.
Обучение и самоконтроль – ключ
к достижению компенсации
у пациентов с сахарным диабетом ... 142

Галкина А.П., Глинкина И.В., Суркова Е.В.,
Колоколова Е.В., Фадеев В.В.
Синдром падений у пожилых
пациентов с сахарным диабетом:
факторы риска, клиническая
значимость, профилактика 148

Анциферова Д.М., Котешкова О.М.,
Анциферов М.Б.
Все ли мы сделали для пациента
с сахарным диабетом 2-го типа
в комбинации с ожирением? 161

Киселева Т.А., Валиева Ф.В.,
Исламова Д.Р., Набиуллина Р.М.
Современные представления
о фенотипах сахарного диабета
2-го типа 169

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.,
Капанжи К.П., Маркова Т.Н.,
Качалова П.Б.
Глюкозурия на фоне терапии инсГЛТ2 –
побочное явление или потенциальный
маркер успеха 177

Ахметаева Д.А., Токтарова Ж.Ж.,
Ижанова А.К., Токбулатова М.О.,
Исабекова А.Х., Жансарина Г.Х.
Роль сахарного диабета в течении
и осложнениях беременности:
обзор литературы 188

Салухов В.В., Шустов С.Б., Петранков К.В.
Влияние семаглутида и тирзепатида
на скелетную мускулатуру:
существенная польза или
значительный риск? 195

Симонян М.А., Васильева В.А.,
Марченкова Л.А., Кузюкова А.А.,
Кияткин В.А.
Возможности и ограничения
применения методов физической
терапии в комплексном лечении
диабетической ангиопатии 208

Другие проблемы эндокринологии

Марченкова Л.А., Васильева В.А.
Влияние терапии ибандроновой кислотой
на исходы медицинской реабилитации
пациентов с постменопаузальным
остеопорозом: данные 6-месячного
наблюдения 220

Боровская Н.И., Сетдикова Г.Р.,
Семенов А.В., Вербовский А.Н.,
Ересько Д.В., Шикина В.Е., Иловайская И.А.
Мультидисциплинарный подход к ведению
пациента с акромегалией и раком толстой
кишки (клинический случай) 228

Демидова Т.Ю., Титова В.В., Левицкая А.Н.,
Гёзаян М.А.
Метаболически ассоциированная жировая
болезнь печени: роль в развитии
коморбидных состояний и перспективы
терапии 238

Худякова Н.В., Худяков Ю.С., Печлин И.Ю.,
Стоянович С., Радоичич Д.,
Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О.,
Смирнов В.В.
Низкоуглеводные диеты при сахарном
диабете 2-го типа: описание клинического
случая и краткий обзор литературы .. 251

Пронин Е.В., Анциферов М.Б., Пронин В.С.,
Петрякин А.В., Алексеева Т.М.,
Тамаева С.М.
Сравнение предсказательной силы
предикторов морфологической
и терапевтической стратификации
моногогормональных соматотрофных
опухолей гипофиза у пациентов
с акромегалией 259

Прикладные аспекты эндокринологии и кардиологии

Реброва Д.В., Непомнящая С.Л.,
Русаков В.Ф., Федеров Е.А., Краснов Л.М.,
Бахтиярова А.Р., Логинова О.И.,
Черников Р.А., Слепцов И.В.
Рабдомиолиз как грозное осложнение
первичного гиперальдостеронизма .. 273

Суханов С.А., Сорокина Ю.А., Занозина О.В.,
Мосина А.А., Капранова И.Д.
Значимость некоторых лейкоцитарных
индексов у пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа, перенесших новую
коронавирусную инфекцию 283

Григорьева И.Н., Нотова Т.Е.,
Непомнящих Д.Л.
Ассоциация клиничко-метаболических
показателей, качества жизни
и rs11887534 гена ABCG8 у пациенток
с желчнокаменной болезнью и сахарным
диабетом 2-го типа 291

Гордеева Е.В., Рафф С.А., Бахчоян М.Р.,
Кижватова Н.В., Космачева Е.Д.
Инфаркт миокарда у мужчины 18 лет,
развившийся после приема
энергетических напитков 300

Евсюков А.А., Петрова М.М., Шнайдер Н.А.,
Шимохина Н.Ю., Каскаева Д.С., Лейман А.Р.,
Азимова С.Н., Бекузарова А.М.,
Степаненко С.С.
Патофизиология сосудистых когнитивных
расстройств, ассоциированных
с инфарктом миокарда 305

Content

News, discoveries and events 9

Arterial hypertension

- Gilyarevskiy S.R., Shchedrina A.Yu., Golshmid M.V.
Correction of certain pathophysiological components of the cardiovascular-renal metabolic syndrome (part two):
The role of moxonidine 19

Dyslipidemia

- Gorban V.V., Gorban E.V., Leshchenko V.A., Kocherga P.E.
Evaluation of the effectiveness of inpatient treatment of lipotension in patients with comorbid arterial hypertension stage 3 28

Chronic heart failure

- Larina V.N.
Heart failure with improved left ventricular ejection fraction: Prevalence, diagnosis, management options, and prognosis ... 39
- Tokmachev R.E., Budnevsky A.V., Kontsevaya A.V., Kravchenko A.Ya., Natarov A.A., Simion A.Yu., Kostyrykina M.S.
The six-minute walk test prognostic value in heart failure patients 45

Acute coronary syndrome

- Nazarova O.A., Orlov R.B., Rachkova S.A., Balyasnaya A.A., Serbina Yu.S., Bursikov A.V., Myasoedova S.E.
Analysis of the management of patients with acute coronary syndrome from the standpoint of clinical guidelines ... 52
- Semigolovskii N.Yu., Semenova I.G., Kozaev A.V., Guslev A.B., Mazurenko S.O., Berdikulova T.T.
Cardioprotection method for percutaneous coronary interventions in elderly patients with acute coronary syndrome 61

Comorbid patient

- Leyderman I.N., Marichev A.O., Komissarova V.A.
Prevention of intestinal insufficiency after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass 69
- Derisheva D.A., Yakhontov D.A., Vavilin V.A., Lukinov V.L.
Variants of nucleotide sequences in vascular remodeling and renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with coronary artery disease in the post-covid period 77

Practice

- Baymukanov A.M., Weissman Yu.D., Kotlyarevskaya E.I., Melekhov A.V.
Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in a 56-year-old patient: A case report 86
- Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V.
Relationship of sleep quality to body fat distribution and cardiovascular risk in young men 96

Diabetes

- Kuzina I.A., Elmurzaeva E.A., Petunina N.A.
Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus on oral hypoglycemic therapy 107
- Pavlova M.G.
Semaglutide: Multilevel organ protection in type 2 diabetes – from the heart and kidneys to peripheral vessels 119
- Adasheva T.V., Gubernatorova E.E., Fomina E.I., Lobanova E.G.
Prediabetes is a window of opportunity for preventive interventions. Part 1 ... 128
- Pavlova M.G.
Training and self-monitoring: A key to achieving optimal glycemic compensation in patients with diabetes 142
- Galkina A.P., Glinskina I.V., Surkova E.V., Kolokolova E.V., Fadeev V.V.
Falls syndrome in elderly patients with diabetes mellitus: Risk factors, clinical significance, prevention 148
- Antsiferova D.M., Koteschkova O.M., Antsiferov M.B.
Have we done everything possible for a patient with type 2 diabetes mellitus combined with obesity? 161
- Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R., Nabiullina R.M.
Modern concepts of type 2 diabetes mellitus phenotypes 169
- Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Kapanzhi K.P., Markova T.N., Kachalova P.B.
Glucosuria during SGLT2 inhibitor therapy: Side effect or potential marker of success 177
- Akhmentayeva D.A., Toktarova Zh.Zh., Izhanova A.K., Tokbulatova M.O., Isabekova A.Kh., Zhansarina G.Kh.
The role of diabetes mellitus in the course and complications of pregnancy: A literature review 188
- Salukhov V.V., Shustov S.B., Petrakov K.V.
The impact of semaglutide and tirzepatide on skeletal muscle: Significant benefit or substantial risk? 195
- Simonyan M.A., Vasileva V.A., Marchenkova L.A., Kuzyukova A.A., Kiyatkin V.A.
Opportunities and limitations of physical therapy methods in the comprehensive management of diabetic angiopathy 208

Other problems of endocrinology

- Marchenkova L.M., Vasileva V.A.
Influence of ibandronic acid therapy on outcomes of medical rehabilitation of patients with postmenopausal osteoporosis: Data from a 6-month follow-up 220
- Borovskaya N.I., Setdikova G.R., Semenov A.V., Verbovsky A.N., Eresko D.V., Shikina V.E., Ilvayskaya I.A.
Multidisciplinary approach to management of a patient with acromegaly and colon cancer (a clinical case) 228

- Demidova T.Yu., Titova V.V., Levitskaya A.N., Gyzalyan M.A.
Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role in the development of comorbid conditions and therapeutic management 238
- Khudyakova N.V., Khudiakov Yu.S., Pchelina I.Yu., Stojanovich S., Radoičić D., Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Smirnov V.V.
Low-carbohydrate diets in diabetes mellitus: A clinical case report and a brief literature review 251
- Pronin E.V., Antsiferov M.B., Pronin V.S., Petraiin A.V., Alexeeva T.M., Tamaeva S.M.
Comparison of the predictive power of morphological and therapeutic stratification predictors of monohormonal somatotroph pituitary tumors in patients with acromegaly 259

Applied aspects of endocrinology and cardiology

- Rebrova D.V., Nepomnyashchaya S.L., Rusakov V.F., Fedorov E.A., Krasnov L.M., Bakhtiyarova A.R., Loginova O.I., Chernikov R.A., Sleptsov I.V.
Rhabdomyolysis as a dangerous complication of primary hyperaldosteronism 273
- Sukhanov S.A., Sorokina Yu.A., Zanozina O.V., Mosina A.A., Kapranova I.D.
Significance of certain leukocyte indices in patients with type 2 diabetes who have had novel coronavirus infection 283
- Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.
Association of gastrointestinal symptoms, metabolic parameters, quality of life, physical activity and rs11887534 of the ABCG8 gene in gallstone disease with t2dm women 291
- Gordeeva E.V., Raff S.A., Bakhchayan M.R., Kizhvatoval N.V., Kosmacheva E.D.
Myocardial infarction in an 18-year-old man that developed after taking energy drinks 300
- Evsyukov A.A., Petrova M.M., Shnayder N.A., Shimokhina N.Yu., Kaskaeva D.S., Leyman A.R., Azimova S.N., Bekuzarova A.M., Stepanenko S.S.
Pathophysiology of vascular cognitive disorders associated with myocardial infarction 305

Коррекция определенных патофизиологических звеньев сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (часть вторая): роль применения моксонидина

С.Р. Гиляревский^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

А.Ю. Щедрина¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>, ashedrina@rambler.ru

М.В. Голшмид², <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена обсуждению проблемы остаточного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при лечении артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сердечно-сосудисто-почечным метаболическим синдромом (ССПМС). Рассматриваются современные рекомендации по тактике лечения АГ у пациентов с метаболическими факторами риска и необходимость достижения более низких целевых уровней АД в таких случаях. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что недостаточное подавление активности симпатического отдела вегетативной нервной системы часто становится причиной такого остаточного риска. Подчеркивается высокая распространенность гиперсимпатикотонии у пациентов с СПМС и ее отрицательное влияние на различные органы и системы. Представлена информация о том, что применение стандартных антигипертензивных препаратов не приводит к достаточному снижению активности симпатической нервной системы у пациентов с АГ. Обсуждаются результаты исследований, подтверждающих роль повышения симпатической активности у большого числа пациентов с СПМС. Рассматриваются новые данные о возможной небезопасности использования б-блокаторов при лечении АГ, что обуславливает поиск альтернативных путей воздействия на симпатическую нервную систему при лечении АГ у пациентов с СПМС. В связи с этим приводятся данные о возможностях длительного применения моксонидина в качестве одного из компонентов антигипертензивной терапии в такой клинической ситуации. Приводятся данные об антигипертензивной эффективности приема моксонидина. Указывается на возможность влияния приема моксонидина на скорость пульсовой волны. Рассматриваются не только антигипертензивное действие моксонидина, но и его плейотропные эффекты, включая влияние на маркеры аутофагии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатическая активность, антигипертензивная терапия, скорость пульсовой волны, плейотропные эффекты

Для цитирования: Гиляревский СР, Щедрина АЮ, Голшмид МВ. Коррекция определенных патофизиологических звеньев сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (часть вторая): роль применения моксонидина. *Медицинский совет.* 2025;19(16):19–26. <https://doi.org/10.21518/ms2025-444>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Эббот, но это не повлияло на мнение авторов.

Correction of certain pathophysiological components of the cardiovascular-renal metabolic syndrome (part two): The role of moxonidine

Sergey R. Gilyarevskiy^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

Anna Yu. Shchedrina¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-4031>, ashedrina@rambler.ru

Maria V. Golshmid², <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

This article discusses the issue of residual risk of cardiovascular complications during treatment of arterial hypertension (HTN) in patients with cardiovascular-renal metabolic syndrome (CRMS). Current clinical guidelines for approaches to HTN treatment in patients with metabolic risk factors and the need to achieve the lower target blood pressure levels in such cases are considered. The evidence we provide indicates that such residual risk is often caused by insufficient suppression of the sympathetic nervous system activity. The high prevalence of hypersympathicotonia in patients with CRMS and its

negative impact on various organs and systems are emphasised. Data demonstrating that the use of standard antihypertensive medications does not lead to a sufficient decrease in sympathetic nervous system activity in patients with HTN are presented. The results of studies confirming the role of an increase in sympathetic activity in a large number of patients with CRMS are discussed. New data on the potential safety risks of using β -blockers in the treatment of HTN are considered. This has led to the search for alternative ways to influence the sympathetic nervous system during the treatment of HTN in patients with CRMS. In this regard, information on the potential long-term use of moxonidine as a component of antihypertensive therapy in this clinical situation is presented. Here we review the existing evidence on the antihypertensive efficacy of moxonidine. The possible effect of moxonidine on pulse wave velocity is indicated. Not only the antihypertensive effect of moxonidine, but also its pleiotropic effects, including its effect on autophagy markers, are considered.

Keywords: arterial hypertension, sympathetic activity, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, pleiotropic effects

For citation: Gilyarevskiy SR, Shchedrina AY, Golshmid MV. Correction of certain pathophysiological components of the cardiovascular-renal metabolic syndrome (part two): The role of moxonidine. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(16):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-444>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Abbott. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) становится важным компонентом сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (ССПМС) уже на его 2-й стадии (наряду с метаболическими факторами и/или хронической болезнью почек – ХБП) [1]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что АГ часто сочетается с другими метаболическими факторами риска и лишь менее чем в 20% случаев встречается изолированно [2]. К таким факторам относят нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и ожирение. Наличие хотя бы 3 из перечисленных факторов риска увеличивает вероятность наличия метаболического синдрома в 4 раза.

При обсуждении подходов к тактике снижения артериального давления (АД) у пациентов с СППМС эксперты в целом придерживаются современных рекомендаций, которые включают изменение образа жизни, переход на сбалансированную диету с низким содержанием натрия и при необходимости использование лекарственной терапии. Считается обоснованным достижение целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. у всех пациентов с СППМС независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД). Использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) признается обязательным компонентом антигипертензивной терапии для пациентов с СД и альбуминурией, а также для пациентов с ХБП с целью дополнительного замедления прогрессирования заболевания [1]. Следует, однако, отметить, что метаболические нарушения (в первую очередь ожирение и резистентность к инсулину) часто способствуют развитию неэффективности лечения АГ [3–12].

Предлагали различные патофизиологические механизмы развития АГ при метаболическом синдроме, которые включают инсулинорезистентность, ожирение, активацию симпатической нервной системы (СНС) и задержку натрия [13]. Одним из препаратов, способствующих снижению активности центрального отдела СНС является моксонидин. Однако прежде чем приступить к обсуждению данных о влиянии приема моксонидина на СНС, следует остановиться на

информации, подтверждающей антигипертензивную эффективность длительного применения моксонидина, т. к. такая эффективность в первую очередь определяет роль антигипертензивного препарата в современном лечении АГ.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОКСОНИДИНА

Антигипертензивная эффективность моксонидина была установлена почти 2 десятилетия назад у большого числа пациентов с эссенциальной АГ. Его эффективность также изучалась в РКИ, проводящих сравнительную оценку эффектов моксонидина с эффектами антигипертензивных препаратов, относящихся к большинству основных классов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -блокаторы, антагонисты кальция (АК) и диуретики.

Для оценки эффективности и безопасности применения моксонидина при АГ был выполнен систематический обзор 27 исследований [14]. В ходе выполнения анализа были отмечены влияние терапии на такие показатели, как уровень АД, резистентность к инсулину, масса тела, концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности, уровень глюкозы натощак и после еды, а также безопасность применения. Имеется большое число данных об эффективности приема моксонидина у пациентов с АГ.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования свидетельствовали о том, что по данным 24-часового мониторинга АД после приема моксонидина по сравнению с применением плацебо уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) снижался в среднем на 10 ± 4 и 5 ± 2 мм рт.ст. соответственно [15]. В последующем данные об эффективности применения были подтверждены в крупном постмаркетинговом исследовании, включавшем 4005 пациентов с АГ и/или метаболическим синдромом [16]. Прием оригинального моксонидина (Физитенз®) в дозе от 0,3 до 0,6 мг в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии в течение 8 нед. сопровождался существенным снижением АД в среднем с 168/97 до 141/83 мм рт.ст. при сохранении эффекта в подгруппе

пациентов с АГ и метаболическим синдромом, у которых АД снижалось в среднем с 168/96 до 141/83 мм рт. ст. У пациентов с выраженным повышением АД прием моксонидина приводил к снижению АД с начала наблюдения (измерение через 1 ч после приема препарата), а через 4 ч приводил к снижению АД в среднем с 176/105 до 158/95 мм рт. ст., не сопровождаясь снижением ЧСС [17]. Было отмечено снижение общего периферического сосудистого сопротивления в отсутствие изменения минутного объема сердца.

Теперь, прежде чем перейти к обсуждению возможностей применения моксонидина для снижения повышенной симпатической активности у пациентов с АГ, остановимся на проблеме повышения симпатической активности у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями.

СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ИМЕЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

У женщин, находящихся в периоде постменопаузы, повышение АД может быть обусловлено снижением уровня эстрогенов, дисфункцией эндотелия, изменением активности РААС и активацией СНС [18]. Наличие сопутствующего метаболического синдрома у женщин такого возраста с АГ считается неблагоприятным фактором в связи с более выраженным повышением АД, а также со снижением реакции на антигипертензивную терапию. Кроме того, дефицит женских половых гормонов приводит к сдвигу кривой зависимости «давление – натрийурез» вправо, что объясняет чувствительную к соли артериальную гипертензию у таких женщин [19].

Известно также о наличии связи между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и развитием АГ. У пациентов с СОАС отмечается повышение активности СНС в период бодрствования и устойчивое повышение АД в каждую из фаз сна с максимальным повышением в стадии II и в фазе быстрого сна [20, 21]. Несмотря на то что обеспечение дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях приводит к снижению активности СНС, использование такого подхода ограничено плохой переносимостью использования маски многими пациентами, а приверженность к терапии составляет около 30% [22]. Более того, в целом положительное влияние применения такого метода может ограничиваться лишь случаями наиболее тяжелого СОАС [23].

ХБП может быть как причиной развития АГ, так и ее следствием. Нельзя исключить, что повышенный уровень АД сопровождается не только более высоким риском смерти пациентов с ХБП, но и обуславливает прогрессирование ХБП [24]. Следует напомнить, что с 2011 г. эксперты KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) у всех пациентов с ХБП рекомендуют универсальный целевой уровень САД менее 120 мм рт. ст. (при условии переносимости такого АД) [25].

При ХБП ухудшение функции почек приводит к повышению активности СНС, что способствует развитию АГ за счет афферентных сигнальных путей [26]. Более того, имеются доказательства усиления активности СНС при прогрессировании ХБП [27]. По мере снижения функции почек активируется РААС, что приводит к задержке натрия и воды, а также повышается чувствительность к соли, что

приводит к дополнительному повышению АД [26]. Наличие ожирения обуславливает действие дополнительных факторов, влияющих на сложную взаимосвязь между АГ и функцией почек, включая механическое сдавление почек висцеральной жировой тканью, а также дальнейшее повышение активности СНС за счет системы лептин / проопиомеланокортин, в результате активации которой повышаются энергозатраты и активируется СНС, включая и почечную симпатическую активность [28].

Известно, что ХБП сопровождается увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти. Наиболее высокий риск развития осложнений ССЗ отмечается у пациентов с терминальной стадией ХБП: у таких пациентов риск смерти от осложнений ССЗ увеличивается в 20 раз по сравнению с общей популяцией [29]. Причины повышенного риска развития осложнений ССЗ при ХБП многофакторные. Однако следует отметить, что у пациентов с ХБП имеется устойчивое повышение активности симпатической нервной системы. Получены данные о том, что такое повышение отмечается уже на ранних стадиях ХБП и сохраняется даже после успешной трансплантации почки [30–32]. Имеется также информация о том, что устойчивая активация симпатической нервной системы в значительной степени обуславливает высокую частоту развития осложнений ССЗ у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [33].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТО-ПОЧЕЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что достижение более низких целевых уровней АД сопровождается улучшением прогноза пациентов с АГ [34–36]. В целом такой эффект не зависит от исходных характеристик пациентов, включая пациентов с предиабетом и СД 2-го типа, а также ХБП [37–39], т. е. сопутствующих заболеваний, которые относят к ключевым компонентам ССПМС.

Выявлено несколько факторов, способствующих недостаточно эффективному снижению АД у пациентов с АГ, включая неосведомленность пациентов о повышенном уровне АД, терапевтическую инертность врачей, несоблюдение предписанной антигипертензивной терапии и другие [40]. Кроме того, одной из возможных причин неэффективности терапии может быть несоответствие индивидуальных патофизиологических путей развития АГ, включая повышенную активность СНС, играющую важную роль в регуляции сосудистого тонуса и метаболических процессах, и применяемой тактики лекарственной терапии [4–10, 41].

Более того, повышенная активность СНС, по-видимому, становится одним из основных механизмов, участвующих в развитии устойчивой к лечению АГ. Гиперактивность СНС также выступает в качестве ключевого фактора развития сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и аритмий [5, 42, 43]. Различные подходы использовались

для подавления такой гиперактивности, включая препараты центрального действия, периферические блокаторы α -адренергических и β -адренергических рецепторов, а также такой относительно новый подход, как симпатическая денервация почек. Указанные вмешательства оказались полезными в некоторых клинических ситуациях [44].

ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СИМПАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Антигипертензивные препараты, относящиеся к различным классам, могут по-разному влиять на активацию симпатической нервной системы. Активность СНС обычно увеличивается в первые несколько дней после назначения антигипертензивных препаратов, включая и те, которые оказывают центральное или периферическое влияние на симпатическую активность [45]. Это можно объяснить рефлекторной активацией, обусловленной разгрузкой артериальных барорецепторов в ответ на быстрое снижение АД [46, 47]. В период длительной антигипертензивной терапии, однако, первоначальная острая активация СНС снижается за счет «переустановки» барорефлекса на более низкий уровень АД, достигнутый при лечении, а уровень симпатической активности возвращается к значениям, близким к таковым до начала лечения [47]. Однако симпатическая активность не полностью возвращается к исходному уровню при применении тиазидных диуретиков и антагонистов кальция (особенно короткодействующих): их назначение характеризуется дополнительной хронической симпатической активацией по сравнению с ее уровнем до начала лечения [47]. Такой отрицательный эффект имеется и у блокаторов α -адренорецепторов, применение которых сопровождается рефлекторным усилением центральной симпатической активности [48]. Подобный эффект не наблюдается при использовании препаратов центрального действия (моксонидин), β -блокаторов, блокаторов РААС или антагонистов рецепторов минералокортикоидных рецепторов [47, 48].

Центрально действующие антигипертензивные препараты имеют различную эффективность при лечении АГ. Препараты, избирательно стимулирующие центральные имидазолиновые рецепторы 1-го типа (I1) (селективные агонисты имидазолиновых рецепторов 1-го типа, сАИР1), подавляют симпатическую активность, сходно с эффектами клонидина, но с существенно меньшим числом побочных эффектов. Было доказано, что применение сАИР1 эффективно снижает повышенное АД и сопровождается влиянием на гемодинамику, сходную с таковой у клонидина и препаратов, имеющих похожий механизм действия. Однако сАИР1 имеют существенно меньшее сродство к центральным α 2-адренорецепторам, что приводит к меньшему числу побочных эффектов по сравнению с клонидином и α -метилдопой, а следовательно, к лучшей переносимости [49, 50].

Основные представители класса сАИР1 включают моксонидин и рилменидин. Оба препарата относятся ко второму поколению центрально действующих антигипертензивных средств. Они действуют, активируя I1-имидазолиновые рецепторы в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, что, в свою очередь, уменьшает поток

симпатических импульсов из центральной нервной системы [49, 50]. В результате снижается периферическое сосудистое сопротивление. В то же время применение препаратов такого класса не оказывает существенного влияния на концентрации ангиотензина II, адреналина, альдостерона или предсердного натрийуретического пептида в крови [50]. Примечательно, что моксонидин не снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в такой степени, как клонидин, и не вызывает синдрома отмены [51]. Следует отметить, что данные о невыраженном влиянии приема моксонидина на ЧСС в настоящее время приобретают особую актуальность, учитывая результаты недавно выполненного метаанализа 74 РКИ (в целом со 157 764 участниками) по оценке эффектов препаратов, которые снижают ЧСС. В ходе выполнения метаанализа были получены данные о возможной небезопасности применения таких препаратов при лечении пациентов с АГ в среднем в течение 4,1 года [52]. Так, результаты анализа 10 РКИ, в которые было включено 68 092 пациентов с АГ, свидетельствовали об относительном увеличении риска развития инсульта на 17% (95% ДИ от 2 до 33%), риска развития осложнений коронарной болезни сердца на 9% (95% ДИ от 1 до 18%) и риска смерти от любой причины на 7% (95% ДИ от 1 до 14%) при применении препаратов, снижающих ЧСС. Лишь при ограничении анализа РКИ по оценке эффектов терапии, применяемой с целью первичной профилактики (т. е. в отсутствие ССЗ), не было отмечено влияния приема препаратов, снижающих ЧСС, на прогноз. Отрицательное влияние терапии было более отчетливым у лиц пожилого возраста. Как бы там ни было, авторы метаанализа считают, что снижение ЧСС может быть оправдано лишь при ее увеличении до 80 уд/мин или более, а в случае снижения ЧСС следует ее поддерживать в диапазоне от 65 до 70 уд/мин [52].

ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ МОКСОНИДИНА НА ЗАЩИТУ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Поскольку АГ остается одной из частых причин развития ХБП и может ускорять ее прогрессирование до терминальной стадии болезни почек (ТХБП), следует напомнить о результатах двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, в ходе выполнения которого оценивали эффективность длительного (в течение 6 мес.) применения моксонидина по сравнению с нитрендипином у пациентов с АГ и с тяжелой ХБП. В исследование было включено 177 пациентов с ХБП и АГ, которых распределяли в группу длительного приема моксонидина по 0,3 мг/сут или нитрендипина по 20 мг/сут [53]. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом замедлении ухудшения функции почек при использовании моксонидина по сравнению с приемом нитрендипина: в течение 6 мес. терапии снижение клиренса креатинина составляло $0,5 \pm 4,3$ и $2,3 \pm 4,0$ мл/мин соответственно. Концентрация креатинина в группе моксонидина и группе нитрендипина увеличилась на $12,7 \pm 49,2$ и $43,4 \pm 71,3$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений). Таким образом, длительное применение моксонидина не только приводило к эффективному снижению АД по сравнению с приемом АК, но

и оказывало дополнительное защитное влияние на почки, что позволяло предположить о важной роли подавления симпатической активности в замедлении прогрессирования ХБП. Более того, результаты анализа экономической эффективности, которые были выполнены на основании результатов данного исследования, подтвердили экономическую эффективность длительного приема моксонидина по сравнению с приемом АК у пациентов с выраженной ХБП [54].

Результаты еще одного небольшого РКИ, включавшего 23 пациента с терминальной ХБП в отсутствие СД (средний возраст $46,4 \pm 16$ лет; 14 мужчин, 7 женщин) свидетельствовали об эффективности приема моксонидина по 0,3 мг/день по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии для снижения повышенной активности СНС [55]. Прием моксонидина приводил к быстрому (в течение 2 ч) снижению активности мышечных симпатических нервов (АМСН) в среднем с $45,0 \pm 3,7$ до $35,0 \pm 3,9$ импульсов/мин ($p < 0,05$). Такое снижение было устойчивым и сохранялось в течение 6 мес., составляя через 1 и 6 мес. $35,0 \pm 4,6$ и $33 \pm 4,5$ импульсов/мин соответственно ($p < 0,05$). В то же время прием плацебо не приводил к существенным изменениям АМСН. Следует отметить, что ни прием моксонидина, ни прием плацебо не сопровождался существенным изменением ЧСС и среднего уровня АД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ ОГРАНИЧЕНИЯ «СТАНДАРТНОЙ» АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОНУСА СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИЕМА МОКСОНИДИНА ДЛЯ ТАКОГО СНИЖЕНИЯ

В контексте сомнений в безопасности применения б-блокаторов у пациентов пожилого возраста с АГ, особенно важны результаты исследований, которые подтверждали возможности приема моксонидина для снижения активности СНС. Однако вначале будут приведены данные недавнего выполненного исследования по оценке эффективности стандартной антигипертензивной терапии для снижения повышенной активности симпатической нервной системы. Результаты этого исследования указывают на недостаточные возможности такой терапии для надлежащего подавления СНС, что обуславливает высокий остаточный риск даже при, казалось бы, эффективной антигипертензивной терапии [56].

Недавно были опубликованы результаты исследования [57], которые свидетельствуют о том, что применение стандартной антигипертензивной терапии, хотя и может снижать выраженность симпатической активности, но не устраняет ее. В исследование было включено 219 пациентов с эссенциальной АГ, которых обследовали до начала антигипертензивной терапии и через 3 мес. после начала ее применения. Оценивали такие показатели, как уровень АД по данным измерения в клинике, ЧСС и АМСН. В контрольную группу было включено 100 здоровых добровольцев. Пациенты с АГ применяли антигипертензивные препараты либо в виде монотерапии ($n = 81$), либо в виде комбинированной терапии, состоявшей из 2 препаратов ($n = 138$). Препараты, применявшиеся в виде монотерапии, включали

блокаторы РААС (лизиноприл по 10 мг/сут или кандесартан по 16 мг/сут у 9 и 16 пациентов соответственно), АК (фелодипин по 10 мг/сут и лерканидипин по 10 мг/сут у 14 и 13 пациентов соответственно), β-блокатор (небиволол по 5–10 мг/сут у 19 пациентов) и диуретик (гидрохлоротиазид по 25–50 мг у 19 пациентов). При использовании комбинированной терапии практически во всех случаях применяли блокатор РААС с диуретиком или АК.

Применяемая в течение 3 мес. терапия наряду с небольшим снижением ЧСС приводила к статистически значимому снижению АД (в среднем со $160,5/95,5$ до $142,3/85,0$ мм рт. ст., p менее 0,01) и подавлению АМСН (в среднем с $70,7 \pm 11,5$ до $65,0 \pm 10,2$ импульсов/100 сердечных сокращений, p менее 0,01). Сходные результаты были получены при применении монотерапии и комбинированной терапии. Была отмечена статистически значимая связь между АМСН и уровнем САД до и во время лечения, но не было выявлено связи между изменением АМСН и ЧСС. У пациентов, достигших более низкого уровня АД ($135,1/84,5$ мм рт. ст., $n = 90$), снижение АМСН было более выраженным, чем у пациентов с более высоким достигнутым при лечении уровнем АД ($146,7/87,4$ мм рт. ст., $n = 129$). Однако даже у пациентов, достигших целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст., АМСН оставалась существенно выше (в среднем на 66,4%) по сравнению с контролем. Повышенная АМСН сохранялась и при достигнутом САД менее $130/80$ мм рт. ст. Данные были сходными для различных классов антигипертензивных препаратов. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что стандартная антигипертензивная терапия, даже при достижении целевых уровней САД, не сопровождается восстановлением уровня АМСН до уровня, который характерен для лиц с нормальным уровнем АД и в целом сохраняется повышенная симпатическая активность, типичная для нелеченой АГ. Очевидно, что отсутствие нормализации может объяснять сохранение остаточного риска развития осложнений ССЗ, отмечаемого у леченных пациентов с АГ [58].

В то же время были получены данные об эффективности приема моксонидина для снижения повышенного тонуса симпатической нервной системы. Влияние приема 0,4 мг моксонидина на активность мышечных симпатических нервов оценивали в ходе выполнения открытого исследования, включавшего 8 здоровых добровольцев, а также в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 25 пациентов с нелеченой АГ [15]. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом снижении АМСН как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с АГ ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно). Кроме того, прием моксонидина приводил к статистически значимому снижению концентрации норадреналина в крови ($p < 0,01$) в отсутствие влияния на концентрацию адреналина и ренина в крови. У пациентов с АГ статистически значимое снижение АД не сопровождалось снижением ЧСС в дневное время.

Подтверждение отсутствия влияния приема моксонидина на ЧСС было получено и в тщательно выполненном простом слепом РКИ, включавшем 8 пациентов с АГ, у которых после прекращения приема антигипертензивных препаратов назначали моксонидин по 0,25 мг или плацебо [59].

В группе моксонидина исходный уровень АД достигал $153 \pm 6,5 / 98,0 \pm 10,4$ мм рт. ст., а в течение 2–5 ч после приема моксонидина по 0,25 мг снижался в среднем на $23,1/17,5$ мм рт. ст. в отсутствие статистически значимого влияния на ЧСС. Между группой моксонидина и группой плацебо не было статистически значимых различий по ЧСС, показателям седативного эффекта и слюноотделения.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА МОКСОНИДИНА НА СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Недавно опубликованные результаты анализа исследования SPRINT свидетельствуют о том, что более интенсивный режим антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД менее 120 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным режимом с достижением целевого АД менее 140 мм рт. ст. сопровождается снижением нагрузочной скорости пульсовой волны (СПВ), и именно такая СПВ, в отличие от структурной, определяет эффективность антигипертензивной терапии, приводя к уменьшению нагрузки на коллагеновые волокна стенки артерий [60]. В связи с этим представляют интерес результаты открытого РКИ, включавшего 114 женщин с АГ, находящихся в периоде постменопаузы, которые свидетельствовали о снижении СПВ при применении оригинального моксонидина (Физиотенз®) в течение 12 мес. на $1,9$ м/с ($p = 0,039$) в отличие от приема бисопролола, который сопровождался увеличением скорости пульсовой волны на $5,8\%$ ($p < 0,001$) [61]. Такие данные позволяют предположить, что и в случае проявлений гиперсимпатикотонии назначение моксонидина может быть предпочтительным по сравнению с использованием β -блокаторов. Такие данные также свидетельствуют о положительном влиянии приема моксонидина на состояние стенки артерий, т. е. о его ангиопротективных свойствах.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОКСОНИДИНА

Наличие плеiotропных эффектов моксонидина было подтверждено в ходе выполнения исследования, включавшего 55 женщин без СД и 53 женщин с нормальным уровнем АД [62]. Длительный прием моксонидина по 0,4 мг/сут (с возможностью при необходимости увеличения дозы до 0,6 мг/сут) сопровождался не только статистически значимым снижением уровня АД, но и уровня глюкозы в крови натощак, триглицеридов, общего холестерина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и выраженности альбуминурии, повышением уровня адипонектина в крови. Была отмечена статистически значимая обратная связь между концентрацией адипонектина в крови и изменениями индекса HOMA-IR. Таким образом, было подтверждено влияние приема моксонидина на инсулинорезистентность за счет увеличения концентрации адипонектина, что может быть аргументом в пользу включения моксонидина в комбинированную антигипертензивную терапию у пациентов с метаболическим синдромом, особенно при недостаточной эффективности стандартной терапии.

Представляют интерес и результаты экспериментально-го исследования на крысах, цель которого состояла в оценке

плейотропных эффектов применения моксонидина, реализуемых за счет агонизма имидазолиновых рецепторов 1-го типа (I1R). В ходе выполнения исследования были получены данные о том, что усиление аутофагии за счет применения моксонидина в экспериментальной модели метаболического синдрома приводило к уменьшению выраженности повреждения миокарда [63]. Следует отметить, что с подобным эффектом, по крайней мере отчасти, связывают и эффективность применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа по влиянию на прогноз. Так, в экспериментальном исследовании на мышах были получены данные о том, что применение эмпаглитозина модулирует сигнальный путь аутофагии, восстанавливая уровни маркеров аутофагии (Beclin1 и LC3-II), а также изменяя фосфорилирование AMPK, mTOR и p70S6K [64].

РОЛЬ МОКСОНИДИНА В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В настоящее время информация об эффектах применения моксонидина при лечении АГ приобретает новое клиническое значение. Очевидно, что снижать АД можно воздействуя на различные патофизиологические звенья АГ. Воздействие на адренергическую систему с помощью β -адреноблокаторов имеет свои ограничения, которые обсуждались ранее в этой статье, и прежде всего они связаны с отсутствием положительного влияния на прогноз и неблагоприятными последствиями снижения ЧСС у пациентов с АГ. Снижение активности СНС, особенно у пациентов с сопутствующим ожирением и/или метаболическим синдромом и в целом при ССПМС, может быть обоснованной тактикой лечения. Несмотря на отсутствие доказательной информации, подтверждающей влияние приема моксонидина на риск развития клинических исходов, имеются убедительные данные об эффективном снижении АД и снижении активности СНС при его применении в отсутствие данных о снижении ЧСС. В настоящее время, с учетом изменения большинства международных и национальных клинических рекомендаций по лечению АГ, в соответствии с которыми считается обоснованным достижение более низких целевых уровней АД, крайне важно использовать весь арсенал средств для достижения таких уровней. Следует также отметить имеющиеся данные о благоприятном влиянии приема моксонидина на метаболические показатели, что также может влиять на выбор терапии. Более того, недавно было опубликовано согласованное мнение экспертов, в соответствии с которым включение моксонидина в стандартные алгоритмы комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с недостаточно эффективно леченной АГ представляется обоснованным [14].

ВЫВОДЫ

Учитывая современные представления о неблагоприятном влиянии применения антигипертензивных препаратов, прием которых сопровождается снижением ЧСС, в частности о безопасности применения β -блокаторов

у пациентов с АГ, может быть обоснованным более частое использование моксонидина для длительной терапии в составе комбинированной антигипертензивной терапии. Особенно это актуально в случае наличия признаков повышенной активности симпатической нервной системы, недостаточной эффективности применения стандартной базовой терапии или ее недостаточно хорошей переносимости. Наличие метаболического синдрома или ХБП,

а также период пери- и постменопаузы могут являться дополнительным основанием для использования моксонидина для достижения целевых уровней АД, которое становится основной задачей лечения пациентов с АГ.



Поступила / Received 15.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2025
Принята в печать / Accepted 07.10.2025

Список литературы / References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
2. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13(S1):35–105. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00252-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00252-6).
3. Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F et al. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(8):1499–1508. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000645>.
4. Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Marisol Lugo Gavidia L et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4241. <https://doi.org/10.3390/ijms22084241>.
5. Kiuchi MG, Ho JK, Nolde JM, Gavidia LML, Carnagarin R, Matthews VB, Schlaich MP. Sympathetic Activation in Hypertensive Chronic Kidney Disease – A Stimulus for Cardiac Arrhythmias and Sudden Cardiac Death?. *Front Physiol*. 2020;10:1546. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01546>.
6. Carnagarin R, Lambert GW, Kiuchi MG, Nolde JM, Matthews VB, Eikelis N et al. Effects of sympathetic modulation in metabolic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1454(1):80–89. <https://doi.org/10.1111/nyas.14217>.
7. Lambert EA, Esler MD, Schlaich MP, Dixon J, Eikelis N, Lambert GW. Obesity-Associated Organ Damage and Sympathetic Nervous Activity. *Hypertension*. 2019;73(6):1150–1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676>.
8. Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):107. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1069-2>.
9. Carnagarin R, Matthews V, Gregory C, Schlaich MP. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):643–651. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1458092>.
10. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>.
11. Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease?. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):148–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70033-6).
12. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26(10):1891–1900. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328302ca38>.
13. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):12–18. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>.
14. Schlaich MP, Tsioufis K, Taddei S, Ferri C, Cooper M, Sindone A et al. Targeting the sympathetic nervous system with the selective imidazoline receptor agonist moxonidine for the management of hypertension: an international position statement. *J Hypertens*. 2024;42(12):2025–2040. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003769>.
15. Wenzel RR, Spieker L, Qui S, Shaw S, Lüscher TF, Noll G. I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension*. 1998;32(6):1022–1027. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.6.1022>.
16. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669–675. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001676>.
17. Mitrovic V, Patyna W, Hüting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1991;5(6):967–972. <https://doi.org/10.1007/BF00143521>.
18. Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011;18(1):13–18. <https://doi.org/10.2165/11588030-000000000-00000>.
19. Kim JM, Kim TH, Lee HH, Lee SH, Wang T. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity. *J Menopausal Med*. 2014;20(1):1–6. <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.1.1>.
20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–1904. <https://doi.org/10.1172/JCI118235>.
21. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067–1074. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3>.
22. Qiao M, Xie Y, Wolff A, Kwon J. Long term adherence to continuous positive Airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):320. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02612-3>.
23. Azarbarzin A, Vena D, Esmaeili N, Wellman A, Pinilla L, Messineo L et al. Cardiovascular benefit of continuous positive airway pressure according to high-risk obstructive sleep apnoea: a multi-trial analysis. *Eur Heart J*. 2025;ehaf447. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf447>.
24. Son HE, Ryu JY, Go S, Yi Y, Kim K, Oh YK et al. Association of ambulatory blood pressure monitoring with renal outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):70–80. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.103>.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
26. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365–379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>.
27. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Bertoli S, Airolidi F, Corrao G et al. Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021;39(3):408–416. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002661>.
28. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>.
29. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.
30. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1912–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272704>.
31. Klein IHHT, Ligtnerberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankstijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2427–2433. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12112427>.
32. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(15):1974–1979. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034043.16664.96>.
33. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354–1359. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105261>.
34. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
35. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268–1279. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>.
36. Liu J, Li Y, Ge J, Yan X, Zhang H, Zheng X et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet*. 2024;404(10449):245–255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01028-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01028-6).
37. Fugar S, Okoh AK, Dodo C, Kolkailah AA, Okyne E, Öztürk E et al. Effect of intensive and standard blood pressure control on cardiovascular outcomes based on body mass index: sub-analysis of the spirit trial. *J Hum Hypertens*. 2020;34(11):778–786. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0296-6>.
38. Yang R, Wang Y, Tong A, Yu J, Zhao D, Cai J. The Influence of baseline glycaemic status on the effects of intensive blood pressure lowering: Results from the STEP randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2023;113:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.019>.

39. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2812–2823. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020148>.
40. Schutte AE, Webster R, Jennings G, Schlaich MP. Uncontrolled blood pressure in Australia: a call to action. *Med J Aust*. 2022;216(2):61–63. <https://doi.org/10.5694/mja2.51350>.
41. Carnagari R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1839–1852. <https://doi.org/10.1111/bph.14481>.
42. Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):603–606. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.033>.
43. Pathak A, Mrabet S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:337–348. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S285907>.
44. Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, Gavras I, Gavras H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):4–15. <https://doi.org/10.2174/1570161113119990140>.
45. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804–1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>.
46. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Turri C, Zanchetti A, Mancia G. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2000;13(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00150-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00150-8).
47. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(5):513–519. <https://doi.org/10.1097/00041552-200409000-00006>.
48. van Zwieten PA. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens*. 1999;17(12):1787–1797. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917121-00002>.
49. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21(5-6):859–873. <https://doi.org/10.3109/10641969909061015>.
50. Shetty S, Bhoraskar A, Mohan JC, Chafekar D, Tripathi K, Sivalingam M et al. Selective Imidazoline Receptor Agonists: redefining the role of centrally acting agents in management of hypertension. *Int J Adv Med*. 2019;6(5):1688–1694. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20194234>.
51. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens*. 2007;9(5):399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.07161.x>.
52. Sanidas E, Böhm M, Oikonomopoulou I, Dinopoulou P, Papadopoulos D, Michalopoulos H et al. Heart rate-lowering drugs and outcomes in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025;46(27):2657–2669. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf291>.
53. Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens*. 2003;21(9):1709–1717. <https://doi.org/10.1097/00004872-200309000-00021>.
54. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007;8:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-8-9>.
55. Hausberg M, Tokmak F, Pavenstädt H, Krämer BK, Rump LC. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2010;28(9):1920–1927. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833c2100>.
56. Dell’Oro R, Quarti-Trevano F, Ambrosino P, Grassi G. Sympathetic Responses to Antihypertensive Treatment Strategies: Implications for the Residual Cardiovascular Risk. *Curr Hypertens Rep*. 2025;27(1):21. <https://doi.org/10.1007/s11906-025-01339-2>.
57. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Facchetti R, Tsioufis K, Dimitriadis K, Manta E et al. Failure of Antihypertensive Treatment to Restore Normal Sympathetic Activity. *Hypertension*. 2025;82(6):1024–1034. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24429>.
58. Howard G, Muntner P, Lackland DT, Plante TB, Cushman M, Stamm B et al. Association of Duration of Recognized Hypertension and Stroke Risk: The REGARDS Study. *Stroke*. 2025;56(1):105–112. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.048385>.
59. Kirch W, Hutt HJ, Plänitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertension patients. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(12):1088–1095. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1990.tb01850.x>.
60. Pewowaruk R, Jaeger BC, Hughes TM, Upadhyay B, Kitzman DW, Supiano MA, Gepner AD. Effects of Blood Pressure Control on Arterial Stiffness Mechanisms in SPRINT: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension*. 2025;82(6):1004–1011. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24816>.
61. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, Matchekhina L, Eruslanova K, Sharashkina N et al. Influence of Moxonidine and Bisoprolol on Morphofunctional Condition of Arterial Wall and Telomerase Activity in Postmenopausal Women with Arterial Hypertension and Osteopenia. The Results from a Moscow Randomized Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(6):1147–1155. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07235-6>.
62. Ebinç H, Ozkurt ZN, Ebinç FA, Ucardag D, Caglayan O, Yilmaz M. Effects of sympatholytic therapy with moxonidine on serum adiponectin levels in hypertensive women. *J Int Med Res*. 2008;36(1):80–87. <https://doi.org/10.1177/147323000803600111>.
63. El-Sayed SS, Rezaq S, Alsemeh AE, Mahmoud MF. Moxonidine ameliorates cardiac injury in rats with metabolic syndrome by regulating autophagy. *Life Sci*. 2023;312:121210. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121210>.
64. Hu X, Li D, Chen W, Kuang H, Yang D, Gong Z et al. Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor Protects Against Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Preclinical “2-Hit” Model Reveals Autophagy Enhancement Via AMP-Activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Pathway. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(16):e040093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040093>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина

Написание текста – С.Р. Гиляревский

Обзор литературы – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина, М.В. Голшмид

Редактирование – С.Р. Гиляревский, А.Ю. Щедрина, М.В. Голшмид

Утверждение окончательного варианта статьи –

С.Р. Гиляревский

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina

Text development – Sergey R. Gilyarevskiy

Literature review – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina, Maria V. Golshmid

Editing – Sergey R. Gilyarevskiy, Anna Yu. Shchedrina,

Maria V. Golshmid

Approval of the final version of the article – Sergey R. Gilyarevskiy

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sgilarevsky@rambler.ru

Щедрина Анна Юрьевна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ashedrina@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Anna Yu. Shchedrina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; ashedrina@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; golshmid@yandex.ru

Оценка эффективности стационарного лечения липотензии у пациентов с коморбидной артериальной гипертензией 3-й стадии

В.В. Горбань[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Е.В. Горбань, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

В.А. Лещенко, <https://orcid.org/0009-0009-5533-2372>, leshchenko_vadim@inbox.ru

П.Е. Кочерга, <https://orcid.org/0009-0001-9062-5746>, polinusyaa@gmail.com

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Трудности достижения целевого уровня артериального давления (АД) и липидограммы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 3-й стадии требуют учета коморбидности, низкоинтенсивного воспаления, вариабельности АД, а также эффективных комбинаций препаратов и на стационарном, и на амбулаторном этапах лечения.

Цель. Оценить эффективность терапии липотензии, отражающей синтропию АГ и дислипидемии, у пациентов с АГ 3-й стадии и высокой коморбидностью в зависимости от клинико-метаболических характеристик, суточных ритмов АД и резидуального воспаления.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 87 медицинских карт пациентов с АГ 3-й стадии (54 мужчины и 33 женщины) со средним возрастом $60,0 \pm 7,8$ года, соотношенных к контролируемой (1-я группа) и неконтролируемой (2-я группа) АГ, включал оценку степени коморбидности, контроля показателей АД, вариабельности АД, индекса массы тела, маркеров воспаления (СРБ), липидограммы, а также анализ раздельной и фиксированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Результаты. У 55 пациентов выявлено ожирение, а у 17 – ожирение 3-й степени. Медиана транссиндромной коморбидности составила 5,0 заболеваний на одного пациента. Суточный ритм non-dipper преобладал у 77% больных с контролируемой АГ и у всех больных АГ с коморбидными сахарным диабетом 2-го типа и ожирением 3-й степени, при котором уровень СРБ коррелировал со степенью ожирения. Антигипертензивная терапия 1 и 2 препаратами назначалась 16 и 23 пациентам соответственно, а целевой уровень ХС-ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л) был достигнут лишь у 9 из 87 пациентов.

Заключение. Высокая коморбидность и ожирение ассоциированы с нарушением циркадных ритмов АД и повышенным уровнем СРБ. Недостаточный контроль АД и дислипидемии указывают на необходимость применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, комбинированной гиполипидемической терапии максимальными дозами статинов с учетом суточных профилей АД и резидуального воспаления.

Ключевые слова: коморбидность, ожирение, суточный профиль АД, С-реактивный белок, антигипертензивная терапия, статины

Для цитирования: Горбань ВВ, Горбань ЕВ, Лещенко ВА, Кочерга ПЕ. Оценка эффективности стационарного лечения липотензии у пациентов с коморбидной артериальной гипертензией 3-й стадии. *Медицинский совет.* 2025;19(16):28–38. <https://doi.org/10.21518/ms2025-400>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness of inpatient treatment of lipotension in patients with comorbid arterial hypertension stage 3

Vitaly V. Gorban[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Elena V. Gorban, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

Vadim A. Leshchenko, <https://orcid.org/0009-0009-5533-2372>, leshchenko_vadim@inbox.ru

Polina E. Kocherga, <https://orcid.org/0009-0001-9062-5746>, polinusyaa@gmail.com

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Difficulties in achieving the target level of blood pressure (BP) and lipidograms in patients with arterial hypertension (AH) of the 3rd stage require accounting for comorbidity, low-intensity inflammation, variability of blood pressure, as well as effective combinations of drugs both in the inpatient and outpatient stages of treatment.

Aim. To evaluate the effectiveness therapy of lipotension, reflective synthropy of arterial hypertension (AH) and dyslipidemia, in patients with stage 3 arterial hypertension (AH) and high comorbidity depending on clinical and metabolic characteristics, circadian rhythms of blood pressure (BP) and residual inflammation.

Materials and methods. Retrospective analysis of 87 medical records of patients with stage 3 AH (54 men and 33 women) with an average age of $60,0 \pm 7,8$ years, related to the controlled (1st group) and uncontrolled (2nd group) AH, included an assessment of the degree of comorbidity, control of blood pressure (BP), BP variability, body mass index, inflammation markers (CRP), lipi-dogram, as well as an analysis of separate and fixed antihypertensive and lipid-lowering therapy.

Results. Obesity was detected in 58 patients, and grade 3 obesity was found in 17. The median trans-syndromic comorbidity was 5.0 diseases per patient. The non-dipper circadian rhythm was predominant in 77% of patients with controlled hypertension and in all patients with hypertension with comorbid type 2 diabetes mellitus and stage 3 obesity, in which the CRP level correlated with the degree of obesity. Antihypertensive therapy with one and two drugs was prescribed to 16 and 21 patients, respectively, and the target LDL-C level (<1.4 mmol/l) was achieved only in nine out of 87 patients.

Conclusion. High polymorbidity and obesity are associated with impaired circadian rhythms of blood pressure and elevated CRP levels. Insufficient control of blood pressure and dyslipidemia indicate the need for fixed combinations of antihypertensive drugs, combined lipid-lowering therapy taking into account daily blood pressure profiles and residual inflammation.

Keywords: comorbidity, obesity, daily blood pressure profile, C-reactive protein, antihypertensive therapy, statins

For citation: Gorban VV, Gorban EV, Leshchenko VA, Kocherga PE. Evaluation of the effectiveness of inpatient treatment of lipotension in patients with comorbid arterial hypertension stage 3. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(16):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-400>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Являясь одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), артериальная гипертензия (АГ) у лиц среднего и пожилого возраста характеризуется выраженной коморбидностью и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), насчитывающим 21 фактор риска (ФР) и 8 значимых сопутствующих заболеваний [1]. При этом только 20–25% больных АГ достигают целевых уровней артериального давления (АД) [2], а контрольных цифр липидограммы – еще меньше [2]. В числе факторов, влияющих на ССР при АГ, рассматривают резистентную АГ, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сахарный диабет, ожирение, хронические воспалительные заболевания, гиперлипидемию [1, 3], которые в более широком смысле можно отнести к нарушениям сердечно-сосудистого и ренометаболического здоровья [4]. Исходя из этого, АГ, особенно коморбидная, может быть представлена различными фенотипами, включающими маскированную и ночную АГ, а также АГ со значительной флюктуацией АД [5].

Говоря о конкретных коморбидных фенотипах, необходимо отметить наличие убедительных доказательств того, что НАЖБП способствует развитию и прогрессированию таких заболеваний, как СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), атеросклероз, АГ, хроническая болезнь почек (ХБП) [6, 7]. Учитывая кооперативное содействие АГ и ХБП в развитии и прогрессировании ССЗ [8], необходимо проводить раннее лечение этой синтропии, которое в настоящее время запаздывает [9]. Атеросклероз и связанные с ним осложнения (включая инфаркт миокарда и инсульт) являются ведущими причинами смерти во всем мире, поэтому решающее значение имеет предотвращение накопления атерогенных липопротеинов за счет липидснижающей терапии [10, 11]. Более того, прогрессирующее увеличение систолического АД сопровождается

увеличением содержания кальция в коронарных артериях, что повышает риск развития ССЗ даже при отсутствии классических кардиоваскулярных ФР [12].

Важно отметить, что дислипидемия и воспаление были идентифицированы как основные медиаторы атерогенеза и развития атеросклеротических ССЗ [13, 14]. С-реактивный белок (СРБ) является важным биомаркером системного воспаления, несмотря на то, что он не специфичен для сердечно-сосудистого воспаления. Эпидемиологические исследования связывают высокие уровни СРБ с повышенным риском и предсказанием сердечно-сосудистых событий у людей даже без диагностированного атеросклероза и повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [15].

Другим значимым предиктором поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и потенциальным маркером старения является повышенная вариабельность АД, возникновение которой связано с повышением жесткости сосудов [16–18]. Важно не только снижать АД, но и уменьшать флюктуацию АД на долгосрочном этапе [19]. Доказано, что комбинированное снижение АД и уровня ЛПНП значимо снижает риск развития ССЗ [20]. Однако результаты проведенных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) в амбулаторной практике у пациентов с коморбидными заболеваниями [21]. Для снижения бремени АГ в РФ необходимы дальнейшие исследования и анализ эффективности АГТ на амбулаторном этапе и после стационарного лечения, особенно у больных АГ 3-й стадии с учетом коморбидности, приверженности к лечению комбинированными антигипертензивными и фиксированными политаблетками, включая гиполипидемические препараты [22].

Цель – оценка клинико-метаболических характеристик, суточных ритмов АД и эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с АГ 3-й стадии с высокой степенью коморбидности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование соответствует НИОКР кафедры поликлинической терапии, одобрено этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета и было осуществлено в период с 2022 по 2024 г. на базах медицинских организаций, являющихся площадками практической подготовки студентов и ординаторов, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Проведено ретроспективное когортное исследование с анализом медицинских карт 100 пациентов с АГ 3-й стадии, прошедших стационарное лечение в терапевтических отделениях г. Краснодара. Из первичной выборки были исключены 13 карт пациентов, не соответствующих критериям включения (6 карт по возрастным ограничениям (>75 лет), 5 – из-за отсутствия данных о терапии, 2 – из-за наличия АГ 1–2-й стадий). По итогам из 87 больных было сформировано 2 группы: 1-ю группу составили 67 пациентов (43 мужчины и 24 женщины), у которых были достигнуты целевые уровни АД ($<140/90$ мм рт. ст.); во 2-ю группу вошли 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин), у которых целевые уровни АД ($>140/90$ мм рт. ст.) не были достигнуты (рис. 1).

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет; АГ 3-й стадии 1–3-й степени с дислипидемией, с коморбидными НАЖБП без фиброза печени, фибрилляцией предсердий (ФП), ХБП не более С3, ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией 1–2-го ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 1-й стадии (по классификации 2024 г.) 1–2-го ФК, избыточной массой тела и ожирением (1–3-й степени), СД 2-го типа, а также изолированной систолической и диастолической АГ.

Критерии не включения: АГ 1–2-й стадии, АГ 3-й стадии с отсутствием дислипидемии, вторичная АГ, СД 1-го типа, угрожающие жизни тахикардии, ХСН 2-й стадии (по классификации 2024 г.) и/или 3–4-го ФК, ХБП (С4–С5), ИБС (стенокардия 3–4-й ФК, инфаркт миокарда, инфаркт миокарда в анамнезе) и НАЖБП с фиброзом печени.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 75 лет, алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, цирроз печени, печеночная недостаточность, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания, установленные токсические зависимости, беременность, период грудного вскармливания, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемический / геморрагический инсульты в анамнезе, отсутствие данных о терапии.

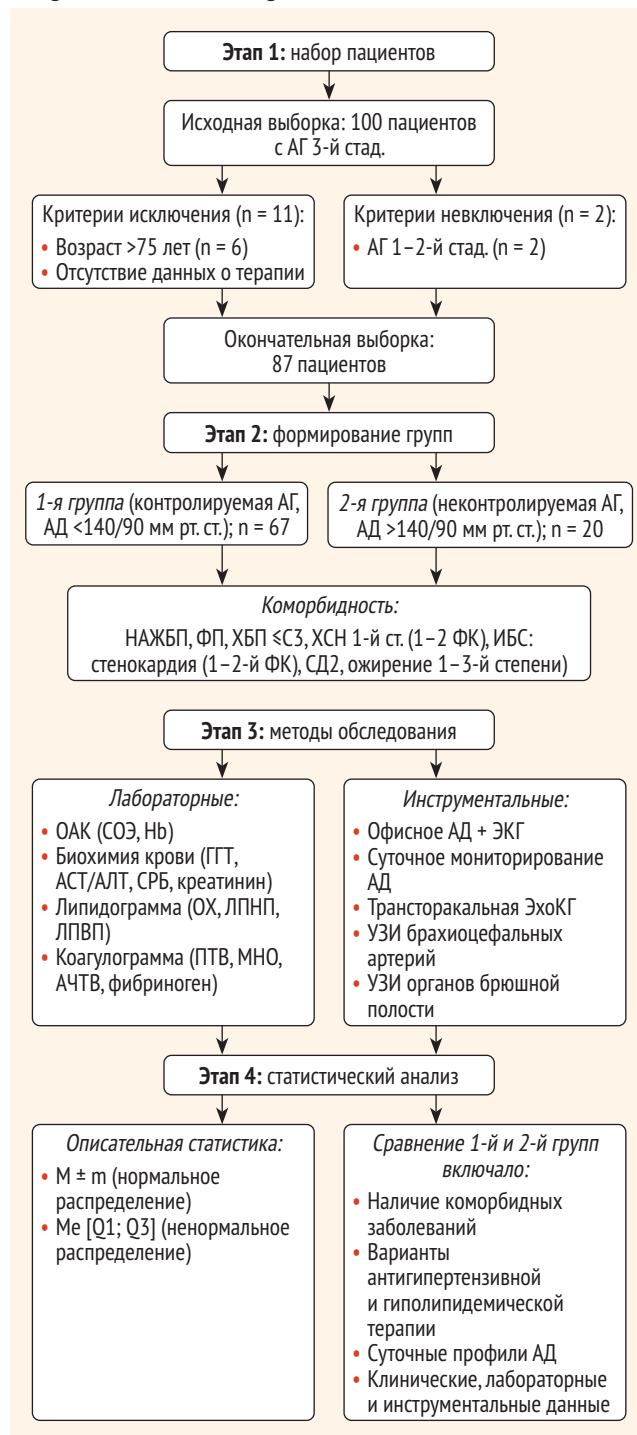
Методы исследования включали данные анамнеза с учетом длительности заболевания и наличия коморбидной патологии, получаемой гипотензивной и антигиперлипидемической терапии, а также результаты физикального обследования и определения ИМТ. Анализ лабораторных показателей включал показатели общего анализа крови, а также биохимического анализа крови с определением глюкозы, общего белка, СРБ, общего билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы

(ЩФ), мочевины, креатинина и данных липидограммы (общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)). Показатели коагулограммы включали протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы включало офисное измерение АД тонометром OMRON i-Q142, стандартную электрокардиографию (ЭКГ)

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Research design



покою в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭХОКГ) в В- и М-режимах с доплеровским анализом для оценки структурно-функционального состояния сердца, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) с цветным дуплексным картированием (ЦДК) и спектральной доплерометрией для оценки кровотока, выявления атеросклеротических бляшек и стенозов, а также селективную коронарографию (по клиническим показаниям) с оценкой степени стеноза коронарных артерий. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в В-режиме с оценкой выраженности фиброза печени и видеоэндоскопическую эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили по показаниям.

В качестве основных групп антигипертензивных препаратов рассматривались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), тиазидные / тиазидоподобные диуретики (ТД) и бета-адреноблокаторы (ББ). К другим группам препаратов были отнесены антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и петлевые диуретики (ПД). Из гиполипидемических препаратов применялись только ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Результаты исследования представлены посредством описательной статистики. Первичная обработка данных проводилась в Microsoft Excel (версия 16.95, Microsoft Corp., США). Для описания количественных показателей, распределенных нормально, использовались среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (м). В случае отклонения от нормального распределения данные были представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Категориальные переменные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %). Для сравнения групп в зависимости от типа распределения применялись t-критерий Стьюдента (параметрические данные) или U-критерий Манна – Уитни (непараметрические данные). Анализ качественных переменных проводился с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследование 87 пациентов (54 мужчин и 33 женщин) со средним возрастом $60,0 \pm 7,8$ года по данным ИМТ выявило ожирение 1–3-й степени у 66,6% (1-я степень – 26,4%, 2-я степень – 20,7%, 3-я степень – 19,5%). Медиана ИМТ составила $33,0 \text{ кг/м}^2$ [28,25; 38,7]. У больных АГ 3-й стадии коморбидная патология включала в порядке убывающей частоты следующие заболевания: ХСН – 100% (1-й ФК – 80,5%, 2-й ФК – 19,5%), НАЖБП (100%), ожирение 1–3-й степени (66,6%), СД 2-го типа (54,0%), ИБС (51,7%), ФП (19,5%) и ХБП стадии С3 (13,8%). Медиана транссиндромной коморбидности составила 5,0 [5,0; 6,0], что подтверждало высокую коморбидность выборки. Необходимо отметить наличие ожирения 3-й степени у 17 из 55 лиц с ожирением. Показатели артериального давления демонстрировали медиану систолического АД,

равную $130,0 \text{ мм рт. ст.}$ и среднее диастолическое АД $77,7 \pm 9,15 \text{ мм рт. ст.}$ При этом у 20 из 55 пациентов была неконтролируемая АГ (табл. 1).

Проведение суточного мониторирования АД показало (рис. 2), что среди всех больных с АГ нарушение суточного ритма АД по типу non-dipper преобладало как для САД, так и для ДАД, а по типу night picker число больных было значительно меньшим и примерно равным как по САД, так и по ДАД. Оптимальный суточный ритм АД по типу dipper был диагностирован только у 20,7% пациентов по САД и 6,9% – по ДАД. Суточный ритм по типу over

● Таблица 1. Общая характеристика пациентов

● Table 1. General characteristics of patients

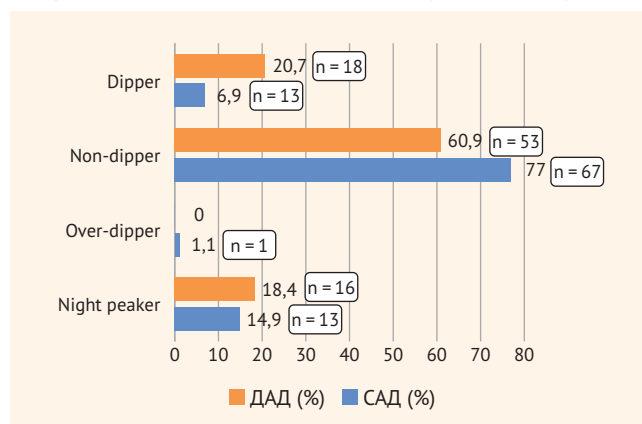
Показатели	Генеральная выборка
Количество, n	87
Возраст, годы (М ± m)	$60,0 \pm 7,8$
Мужчины / женщины, %	62,1/37,9 (n = 54/33)
Транссиндромная коморбидность, Ме [Q1; Q3]	5,0 [5,0; 6,0]
АГ 3-й стадии, %	100 (n = 87)
САД, мм рт. ст.; Ме [Q1; Q3]	130,0 [125,5; 138,0]
ДАД, мм рт. ст.; Ме [Q1; Q3]	75,0 [69,0; 81,0]
Контролируемая АГ (АД < 140/90), n	67
Неконтролируемая АГ (АД > 140/90), n	20
НАЖБП, %	100 (n = 87)
СД 2-го типа, %	54,0 (n = 47)
ХБП (С3), %	13,8 (n = 12)
ИБС, %	51,7 (n = 45)
ХСН, %	100,0 (n = 87)
1 ФК, %	80,5 (n = 70)
2 ФК, %	19,5 (n = 17)
ХСНнФВ, %	2,3 (n = 2)
ХСНунФВ, %	8,0 (n = 7)
ХСнсФВ, %	89,7 (n = 78)
ФП, %	19,5 (n = 17)
ИМТ, кг/м ² ; Ме [Q1; Q3]	33,0 [28,25; 38,7]
Избыточный ИМТ, %	33,3 (n = 29)
Ожирение, %	66,7 (n = 58)
1-я степень, %	26,4 (n = 23)
2-я степень, %	20,7 (n = 18)
3-я степень, %	19,5 (n = 17)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСнсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела.

dipper по САД (дневное – 130 мм рт. ст., ночное – 102 мм рт. ст.), при сохранном dipper-паттерне по ДАД (дневное – 82 мм рт. ст. и ночное – 70 мм рт. ст.), был зарегистрирован только у одного 49-летнего мужчины с контролируемой АГ и наличием коморбидных ожирения 3-й степени

● **Рисунок 2.** Суточные профили артериального давления (по САД и ДАД)

● **Figure 2.** Daily blood pressure profiles (SBP and DBP)



(ИМТ 40 кг/м²), СД 2-го типа, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ХСН 1 ФК. Антигипертензивная терапия этого пациента включала телмисартан и амлодипин.

Анализ АД у 17 пациентов с АГ и коморбидными ожирением 3-й степени и СД 2-го типа показал, что у 13 из них АГ была контролируемой, а у 4 – нет. Однако у всех больных с контролируемой АГ регистрировалась нарушенная ночная вариабельность по САД (non-dipper – у 11, over dipper – у 1 и night peaker – у 1) и у 10 из 13 – по ДАД (non-dipper – у 8, night peaker – у 2).

Сравнительный анализ характеристик пациентов с контролируемой (1-я группа) и неконтролируемой (2-я группа) АГ выявил сопоставимые показатели индекса массы тела как по частотам разных степеней ожирения, так и по медиане ИМТ. Во 2-й группе наблюдалась тенденция к более высокой частоте таких сопутствующих заболеваний, как СД 2-го типа, ИБС и ХБП. Оценка транссиндромной коморбидности показала практически идентичные, довольно высокие, значения в обеих группах – 5 заболеваний у одного человека (табл. 2).

При сравнении степеней преобладания показателей АД у больных с неконтролируемой АГ (2-я группа)

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (1-я группа) и неконтролируемой артериальной гипертензией (2-я группа)

● **Table 2.** Comparative characteristics of patients with controlled hypertension (Group 1) and uncontrolled hypertension (Group 2)

Показатель	1-я группа, n = 67	2-я группа, n = 20	p-value
Уровни АД, мм рт. ст.	<140/90	≥140/90	
Возраст, годы (M ± m)	59,6 ± 7,9	61,4 ± 7,5	0,37 (по t)
Мужчины / женщины, %	64,2/35,8	55,0/45,0	0,46 (по χ ²)
ИМТ, кг/м ² ; Ме [Q1; Q3]	32,8 [28,25; 38,15]	34,0 [28,7; 39,3]	0,48 (по U)
Избыточный ИМТ, %	35,8 (n = 24)	30,0 (n = 6)	0,83 (по χ ²)
Ожирение, %	67,2 (n = 45)	70,0 (n = 14)	1,0 (по Фишеру)
1-я степень, %	25,4 (n = 17)	30,0 (n = 6)	0,9 (по χ ²)
2-я степень, %	22,4 (n = 15)	20,0 (n = 4)	1,0 (по Фишеру)
3-я степень, %	19,4 (n = 13)	20,0 (n = 4)	1,0 (по Фишеру)
СД 2-го типа, %	50,7 (n = 34)	65,0 (n = 13)	0,39 (по χ ²)
ХБП, %	10,4 (n = 7)	25,0 (n = 5)	0,14 (по Фишеру)
ИБС, %	47,8 (n = 32)	65,0 (n = 13)	0,27 (по χ ²)
ХСН, %	98,5 (n = 66)	100,0 (n = 20)	1,0 (по Фишеру)
1 ФК, %	80,6 (n = 54)	75,0 (n = 15)	0,55 (по Фишеру)
2 ФК, %	17,9 (n = 12)	25,0 (n = 5)	0,53 (по Фишеру)
ХСНнФВ, %	2,9 (n = 2)	0	1,0 (по Фишеру)
ХСНунФВ, %	10,4 (n = 7)	0	0,2 (по Фишеру)
ХСНсФВ, %	85,1 (n = 57)	100,0 (n = 20)	0,1 (по Фишеру)
ФП, %	19,4 (n = 13)	20,0 (n = 4)	1,0 (по Фишеру)
Транссиндромная коморбидность, Ме [Q1; Q3]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,31 (по U)

Примечание. АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий.

и у пациентов с контролируемой АГ (1-я группа) было выявлено превышение САД на 16 мм рт. ст., а ДАД – на 8,4 мм рт. ст. Значения СРБ в 1-й группе находились в диапазоне от 0,1 до 32,4 мг/л, а во 2-й группе – от 0,1 до 11,7 мг/л. С учетом современных нормативных критериев СРБ (не более 5 мг/л) в 1-й группе повышенный уровень наблюдался у 23 пациентов (34,3%), а во 2-й – у 6 больных (30%). При этом показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), значения креатинина, печеночных проб, ЛПНП, ОХ, ЛПВП, глюкозы, СРБ у пациентов обеих групп не имели статистически значимых различий. Изучение липидного профиля показало, что диапазон ЛПНП колебался от 0,1 до 5,9 ммоль/л в 1-й группе и от 1,3 до 6,4 ммоль/л во 2-й группе. При этом достижение целевых уровней ЛПНП (<1,4 ммоль/л) было отмечено только у 11 из 67 пациентов с контролируемой АГ и у 1 из 20 с неконтролируемой АГ (табл. 3).

Учитывая то, что среди больных обеих групп была определена прямая корреляция степени ожирения и величин СРБ (Pearson correlation $r(43) = 0,360$, $p = 0,015$), избирательно анализу были подвергнуты данные пациентов с чрезвычайно высоким уровнем СРБ и достигнутыми контрольными средними дневными показателями АД (САД $130,2 \pm 9,2$ и ДАД $73,2 \pm 9,1$ мм рт. ст.). Оказалось, что у 5 пациентов (4 мужчин и 1 женщины) 1-й группы в возрастном диапазоне 47–67 лет, у которых уровень СРБ превышал 20 мг/л, наблюдалась выраженная коморбидность: ожирение 3-й степени (ИМТ $40–42,7$ кг/м²) у 3 пациентов, избыточная масса тела (ИМТ $25,9–28,7$ кг/м²) у 2, стабильная стенокардия у 4, ХСН у 5 (1 ФК у 3, 2 ФК у 2) и ХБП С3а у 1 пациента. При этом суточный профиль АД non-dipper по САД и ДАД определялся у 4 пациентов и night peaker у 1 пациента.

Анализ медикаментозной терапии коморбидной АГ показал отсутствие статистически значимых различий в частоте раздельного назначения антигипертензивных препаратов между пациентами 1-й и 2-й групп. Однако у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й несколько чаще назначались БРА, иАПФ, БКК, БАБ и ТД, тогда как АМКР применялись реже (рис. 3).

Данные о предпочтениях в частоте раздельно назначаемых антигипертензивных препаратов в разных сочетаниях среди пациентов 1-й группы были следующие: бисопролол (37,31%, $n = 25$) из класса БАБ, валсартан (34,33%, $n = 23$) из класса БРА, амлодипин (34,33%, $n = 23$) из класса БКК, гидрохлортиазид (19,4%, $n = 13$) из класса ТД, эплеренон (11,94%, $n = 8$) из класса АМКР, а также периндоприл (8,96%, $n = 6$) из класса иАПФ. Во 2-й группе наиболее распространенными препаратами в порядке убывающей частоты были амлодипин (55,0%, $n = 11$) из класса БКК, валсартан (40,0%, $n = 8$) из класса БРА, бисопролол (35,0%, $n = 7$) из класса БАБ, гидрохлортиазид (25,0%, $n = 5$) из класса диуретиков, эплеренон (20,0%, $n = 4$) из класса АМКР и периндоприл (15,0%, $n = 3$) из класса иАПФ.

Необходимо отметить, что препараты из класса БРА назначались более чем в 3 раза чаще иАПФ как в 1-й группе (55,2 против 14,9%), так и во 2-й (65,0 против 20,0%). Среди АМКР и в 1-й, и во 2-й группе эплеренон назначался чаще, чем спиронолактон (табл. 4).

Пациентам с АГ 3-й стадии 3–4-компонентная раздельная антигипертензивная терапия назначалась чаще, чем терапия 2 препаратами. При этом значительное количество пациентов находилось на моно- или двойной антигипертензивной терапии (рис. 4).

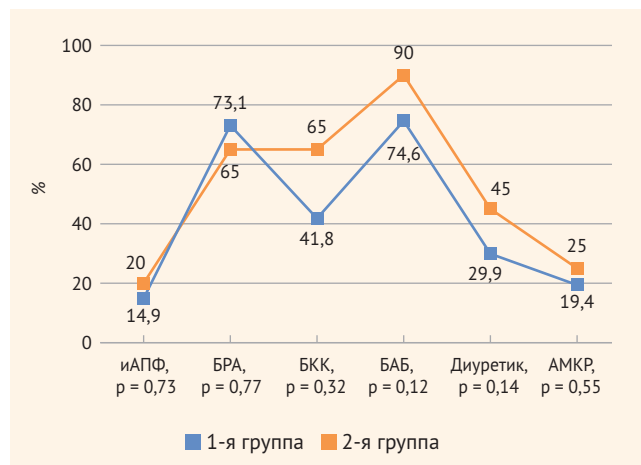
● **Таблица 3.** Лабораторные и инструментальные данные пациентов с контролируемой (1-я группа) и неконтролируемой (2-я группа) артериальной гипертензией

● **Table 3.** Laboratory and instrumental data of patients with controlled (Group 1) and uncontrolled (Group 2) arterial hypertension

Показатели	1-я группа, $n = 67$ (АД < 140/90)	2-я группа, $n = 20$ (АД > 140/90)	p-value
САД, мм рт. ст.; Ме [Q1; Q3]	129,0 [124,0; 134,0]	145,0 [142,0; 151,25]	<0,001 (по U)
ДАД, мм рт. ст. (М ± m)	73,7 ± 7,6	82,5 ± 10,7	0,0002 (по t)
ЧСС, уд/мин; Ме [Q1; Q3]	74,0 [68,0; 79,5]	69,0 [62,0; 80,5]	0,89 (по U)
ГЛЖ (по данным ЭхоКГ), %	55,2 ($n = 37$)	55,0 ($n = 11$)	1,0 (по χ^2)
Креатинин, мкмоль/л; Ме [Q1; Q3]	70,0 [64,5; 77,0]	87,1 ± 29,6 (М+m)	0,72 (по U)
Глюкоза крови ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	5,5 [5,0; 6,7]	5,6 [4,97; 6,0]	0,9 (по U)
АЛТ, МЕ/л; Ме [Q1; Q3]	30,0 [23,0; 43,0]	31,0 [26,5; 46,0]	0,48 (по U)
АСТ, МЕ/л; Ме [Q1; Q3]	26,0 [18,0; 36,0]	27,5 [21,75; 37,25]	0,51 (по U)
Общий билирубин, мкмоль/л; Ме [Q1; Q3]	12,3 [9,2; 17,0]	13,5 [10,75; 19,27]	0,2 (по U)
СРБ, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	3,4 [0,7; 6,6]	2,3 [0,5; 5,35]	0,45 (по U)
ОХ, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	4,8 [3,6; 5,95]	4,75 [4,05; 5,62]	0,65 (по U)
ЛПНП, ммоль/л; (М+m)	2,75 ± 1,3	2,95 ± 1,33	0,89 (по U)
ЛПНП <1,4 ммоль/л, %	16,4 ($n = 11$)	5,0 ($n = 1$)	0,3 (по Фишеру)
ЛПВП, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	1,0 [0,9; 1,3]	1,15 [0,9; 1,4]	0,25 (по U)

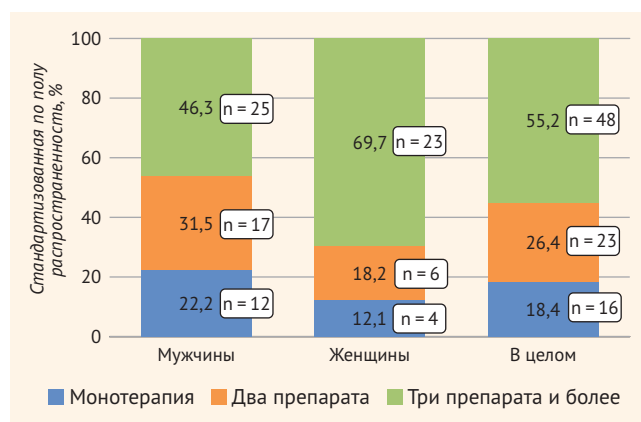
● **Рисунок 3.** Частота раздельного назначения основных антигипертензивных препаратов

● **Figure 3.** Frequency of separate prescription of main antihypertensive drugs



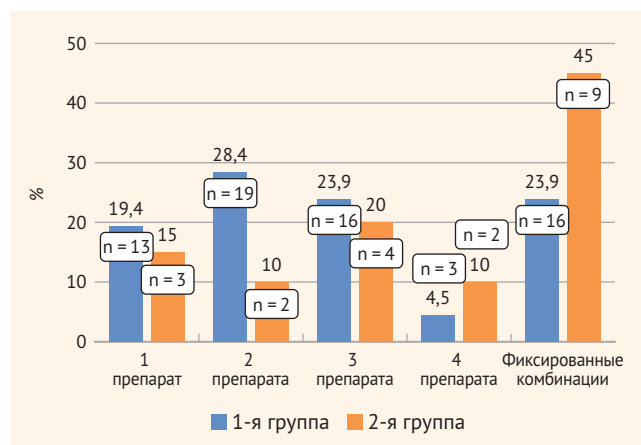
● **Рисунок 4.** Частота назначения и количество назначаемых антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ обоего пола

● **Figure 4.** Frequency of prescription and number of prescribed antihypertensive drugs in patients with hypertension of both sexes



● **Рисунок 5.** Сравнительная частота назначения раздельных и фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

● **Figure 5.** Comparative frequency of prescribing separate and fixed combinations of antihypertensive drugs



● **Таблица 4.** Частота назначений антигипертензивных препаратов из разных групп

● **Table 4.** Predominant frequency of prescriptions of antihypertensive drugs from different groups

Препараты	1-я группа, n = 67	2-я группа, n = 20	p-value
иАПФ, %	14,9 (n = 10)	19,0 (n = 4)	0,7 (по Фишеру)
Периндоприл, %	8,96 (n = 6)	15 (n = 3)	0,4 (по Фишеру)
БРА, %	71,6 (n = 49)	65,0 (n = 13)	0,7 (по χ^2)
Валсартан, %	34,33 (n = 23)	40,0 (n = 8)	0,8 (по χ^2)
БКК, %	41,8 (n = 28)	65,0 (n = 13)	0,1 (по χ^2)
Амлодипин, %	34,33 (n = 23)	55,0 (n = 11)	0,2 (по χ^2)
БАБ, %	72,5 (n = 48)	90,0 (n = 18)	0,1 (по Фишеру)
Бисопролол, %	37,31 (n = 25)	35,0 (n = 7)	1,0 (по χ^2)
Небиволол, %	5,97 (n = 4)	25,0 (n = 5)	0,03 (по Фишеру)
ТД, %	29,9 (n = 20)	45,0 (n = 9)	0,3 (по χ^2)
Гидрохлортиазид, %	19,4 (n = 13)	25,0 (n = 5)	0,5 (по Фишеру)
АМКР, %	19,4 (n = 13)	25,0 (n = 5)	0,5 (по Фишеру)
Эплеренон, %	11,94 (n = 8)	20 (n = 4)	0,4 (по Фишеру)

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, ТД – тиазидные диуретики, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Необходимую для пациентов с АГ 3-й стадии 2-х или 3-х компонентную раздельную антигипертензивную терапию получали 54 из 67 человек 1-й группы, и 17 из 20 – 2-й. Медиана количества препаратов в 1-й группе составляла 2,0 [2,0; 3,0], а во 2-й – 3,0 [2,75; 4,0], что было статистически значимо меньше ($p = 0,02$, критерий Манна – Уитни). Следует отметить отрицательную практику назначения антигипертензивной монотерапии пациентам с АГ 3-й стадии как в 1-й (19,4%), так и во 2-й (15,0%) группах. Двойная комбинация препаратов в 1-й группе назначалась почти в 3 раза чаще, чем во 2-й (28,4 против 10,0%), хотя это различие не достигло статистической значимости. Частота назначения комбинированной терапии, включающей 3 антигипертензивных препарата, в сравниваемых группах, была сопоставимой (рис. 5).

Особого внимания заслуживает лечение фиксированными антигипертензивными формами, которые чаще назначались женщинам и чаще использовались больными с неконтролируемой АГ (9/20; 45,0%) по сравнению с контролируемой АГ (16/67; 9,4%). Трехкомпонентные комбинации были назначены всего 6 пациентам 1-й группы (9,0%) и 4 – 2-й группы (20%). Среди 25 больных, получавших фиксированные комбинации, 22 пациента одновременно принимали и фиксированные, и раздельные антигипертензивные препараты. При этом только 3 (4,5%) пациента из 1-й группы получали исключительно фиксированные комбинации. Из фиксированных форм наиболее часто использовались двойная комбинация БКК и БРА и тройная комбинация диуретика, БРА и БКК. Реже применялось сочетание диуретика с БРА, а фиксированная комбинация диуретика с иАПФ – лишь в единичном случае у женщины (табл. 5).

Анализ назначения фиксированных антигипертензивных комбинаций показал, что наиболее часто применяемым препаратом был препарат, содержащий валсартан и амлодипин, который назначался 7 пациентам 1-й группы (10,4%) и 2 пациентам 2-й группы (10,0%). Препарат, включающий азилсартан и хлорталидон, назначался редко как в группе с неконтролируемой АГ (у 2 человек, 10,0%), так и в группе с контролируемой АГ (у 3 пациентов, 4,5%; $p = 0,32$). Комбинацию индапамида и рамиприла принимал только 1 больной 2-й группы. Тройная комбинация гидрохлортиазида, валсартана и амлодипина во 2-й группе (20,0%, $n = 4$) применялась вдвое чаще, чем в 1-й (9,0%, $n = 6$; $p = 0,23$).

Выраженная коморбидность больных с АГ, включающая ожирение, ИБС, СД 2-го типа, а также гиперлипидемию, нацеливает врачей на нормализацию липидного обмена. Это приобретает исключительное значение у коморбидных пациентов, потому что в РФ частота АГ, коморбидной с дислипидемией, достигает 40%, а синтропия АГ и ожирения еще чаще – 70% [23]. При этом сочетание АГ и дислипидемии увеличивает риск развития ИБС в 11 раз [23]. С учетом оценки ССР, для всех пациентов целевой уровень ХС-ЛПНП составлял менее 1,4 ммоль/л. Однако гиполипидемическую терапию получали 89,5% ($n = 59$) больных 1-й группы и 95,0% ($n = 19$) пациентов 2-й группы. В качестве гиполипидемических препаратов назначались исключительно статины – розувастатин и аторвастатин. Терапию аторвастатином получали 20 пациентов 1-й группы и 3 больных 2-й группы, при этом целевые уровни ХС-ЛПНП были достигнуты лишь у 3 пациентов 1-й группы и ни у одного пациента 2-й группы. Лечение розувастатином проводилось у 40 пациентов 1-й группы и 16 больных 2-й группы, при этом целевых значений ХС-ЛПНП достигли только 5 пациентов из 1-й группы и 1 пациент из 2-й группы (рис. 6). Несмотря на недостаточный контроль уровня ЛПНП в обеих группах, ни один из пациентов не получал комбинированную гиполипидемическую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают более чем у половины больных с АГ 3-й стадии и дислипидемией наличие коморбидных НАЖБП (у всех больных), ожирения, СД 2-го типа, ИБС, ХСН и ХБП. Этот факт соответствует описаниям НАЖБП как мультисистемного заболевания, тесно связанного с метаболическим синдромом и «низкоинтенсивным» воспалением (повышенным СРБ) [24]. Известно, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями значительно увеличивает кардио- и реноваскулярные риски [9], способствует раннему сосудистому старению с повышением жесткости сосудистой стенки [25].

Выявление в нашей когорте у каждого 5-го пациента ожирения 3-й степени является отражением общей тенденции к росту тяжелых форм жирового обмена среди лиц с АГ. В обзоре Nature Reviews отмечается, что среди лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² распространенность АГ по данным NHANES достигает 42,5%, что почти вдвое превышает ее частоту у больных с ИМТ 25–29,9 кг/м² (27,8%) и более чем втрое – при значении ИМТ < 25 кг/м² (15,3%) [26].

● **Таблица 5.** Частота назначений и состав фиксированных комбинаций антигипертензивных средств

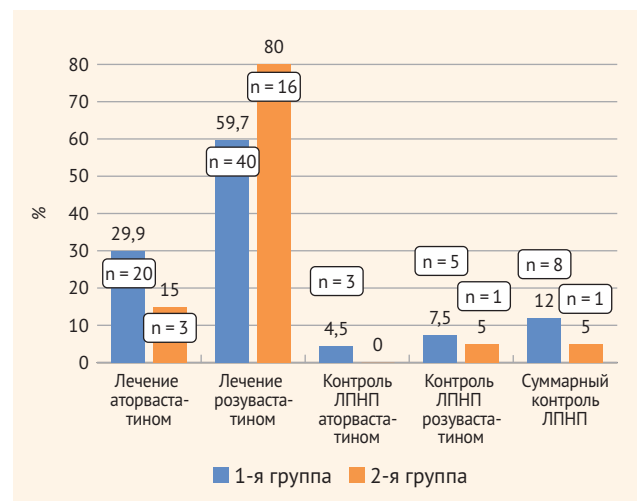
● **Table 5.** Frequency of prescriptions and composition of fixed combinations of antihypertensive drugs

Фиксированная комбинация	В целом	Мужчины	Женщины
Любая	28,7% ($n = 25$)	14,8% ($n = 8$)	51,5% ($n = 17$)
БКК + БРА	36,0% ($n = 9$)	37,5% ($n = 3$)	35,3% ($n = 6$)
Диуретик + БРА	20,0% ($n = 5$)	25,0% ($n = 2$)	17,6% ($n = 3$)
Диуретик + иАПФ	4,0% ($n = 1$)	0,0%	5,9% ($n = 1$)
Диуретик + БРА + БКК	40,0% ($n = 10$)	37,5% ($n = 3$)	41,2% ($n = 7$)

Примечание. БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

● **Рисунок 6.** Частота назначения и эффективность гиполипидемической терапии статинами

● **Figure 6.** Prescription frequency and efficacy of hypolipidemic therapy with statins



Определенная нами статистически значимая корреляция между степенью ожирения и уровнем СРБ подтверждает роль системного воспаления в ухудшении контроля АГ. Доказано, что вероятность развития у пациента опасного для жизни сердечного события может быть связана даже с низким уровнем СРБ при длительном системном воспалении [14]. Из работы P.M. Ridker et al. следует, что высокочувствительный СРБ является более сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых событий и смерти, чем гиперлипидемия [13]. Данные научных исследований поднимают вопрос о возможности измерения высокочувствительного СРБ для оценки воспалительного риска и вариантов противовоспалительного лечения в рамках вторичной профилактики АГ [27]. Это особенно актуально у лиц с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, у которых следует рассмотреть индивидуальный риск, несмотря на хорошо контролируемый уровень холестерина ЛПН [28]. Известно, что хроническое низкоинтенсивное воспаление жировой ткани сопровождается повышением уровня СРБ, ухудшением эндотелиальной функции и возрастанием суточной вариабельности АД [18, 28]. Подтверждением циркадной дисрегуляции АД

в нашем исследовании является преобладание профиля суточного АД по типу non-dipper, выявляемого у больных с АГ и коморбидными ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что при метаболических нарушениях повышается симпатoadренальная активность, и такие заболевания, как СД и атеросклероз, подавляют физиологическое ночное снижение АД и способствуют формированию неблагоприятного циркадного паттерна [29, 30]. Оптимальный dipper-паттерн суточного АД в нашей работе встречался редко, а его отсутствие у больных с АГ ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [31, 32].

Ретроспективный анализ проводимой стационарной терапии липитензии показал, что частота применения различных комбинаций из 3 и более антигипертензивных препаратов была значительно выше (55,2%), чем в российском популяционном регистре (13,9%) как среди мужчин (46,3 против 12,2 %), так и среди женщин (69,7 против 14,9%) [33]. Данные результаты объяснимы тем, что все пациенты в нашем исследовании имели АГ 3-й стадии. Общемировая статистика свидетельствует о низкой частоте назначения 3-компонентной терапии как терапевтами, так и кардиологами, хотя тенденция к учащению применения 3-компонентных схем лечения АГ у пациентов старше 60 лет была отмечена как в нашей, так и в других работах [2, 34]. Однако, несмотря на целенаправленность к многокомпонентной антигипертензивной терапии, частота неконтролируемой АГ остается довольно значительной, что согласуется с данными литературы, подчеркивающими сложность достижения целевых уровней АД у коморбидных пациентов [2, 21]. По данным A. Coca et al., целевые значения АД достигались только у 34,8% пациентов [2]. Еще более тревожным фактом является увеличение числа больных с коморбидной контролируемой АГ и нарушенной циркадной вариабельностью АД, которая является значимым предиктором ССР независимо от среднего САД [35].

Вышеизложенное подчеркивает необходимость применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, которые способствуют повышению приверженности к лечению на 44% [36], эффективному контролю АД и уровня липидов, а также снижению риска ССО [1, 37], особенно у пациентов с ССЗ и сахарным диабетом [2]. Частота их назначения в нашем исследовании превышала популяционные показатели [33] в 3 раза (28,7 против 10,3% в целом), а среди женщин (51,5 против 10,6%) – в 5 раз. Доминирующей схемой была комбинация блокатора медленных кальциевых каналов и блокатора рецепторов ангиотензина-II, тогда как фиксированные комбинации БКК с ингибитором АПФ, продемонстрировавшие наибольший эффект по снижению вариабельности АД [31, 38], встречались крайне редко, что отражено и в других работах [33]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение фиксированных комбинаций в «одной таблетке» улучшает эффективность и комплаентность лечения и должно стать приоритетом при ведении больных с АГ [2, 22, 36].

При проведении антигипертензивной полифармакотерапии при коморбидной АГ возникает необходимость

коррекции дислипидемии [22, 39, 40], т. е. лечения липитензии с учетом синергизма иАПФ и статинов [40], а также устранения «остаточного воспалительного риска» после достижения порогов ЛПНП [28]. Тенденция к лучшему контролю АД отмечена у пациентов, достигших целевых значений ЛПНП [40]. По нашим данным у значительной части больных с АГ на монотерапии статинами (аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг) уровни ЛПНП оставались выше целевых значений, что указывает на необходимость оптимизации дозировок и рассмотрения комбинированной гиполипидемической терапии [41, 42].

Результаты настоящей работы подчеркивают необходимость дальнейших проспективных исследований, в которых будут учтены циркадные ритмы АД, показатели неспецифического (оксидативного) воспаления и липидного обмена, а также разработки оптимальных схем лечения с мониторингом комплаенса, интервенционными сравнениями различных полипилл и оценкой влияния совместной антигипертензивной и гиполипидемической терапии липитензии на кардиоваскулярные риски у пациентов с коморбидной АГ.

ВЫВОДЫ

У пациентов с АГ 3-й стадии отмечалась значительная коморбидность, тесно связанная с «низкоинтенсивным» воспалением (повышенным СРБ). Повышенный уровень СРБ > 20 мг/л даже у пациентов с контролируемой АГ наблюдался при выраженной коморбидной нагрузке, включавшей ожирение 3-й степени, НАЖБП, СД2, ИБС, ХБП и ХСН. Статистически значимая корреляция между степенью ожирения и уровнем СРБ указывает на роль системного воспаления в ухудшении контроля АГ.

Нарушенный профиль АД по типу non-dipper при АГ 3-й стадии с коморбидными СД 2-го типа и ожирением преобладал даже при контролируемой АГ.

У пациентов с АГ 3-й стадии редко назначается 3-компонентная антигипертензивная терапия и очень редко – фиксированными комбинациями. Частыми препаратами в формате раздельной терапии были БРА, БКК и БАБ, а АМКР применялись редко, но с тенденцией к назначению эплеренона. При раздельной антигипертензивной терапии необходима акцентуация на применении 3 и более антигипертензивных препаратов у больных с неконтролируемой АГ 3-й стадии, при которой моно- или 2-компонентная терапия недостаточно эффективна.

Частота назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов является крайне низкой, несмотря на убедительные доказательства эффективности и приверженности к лечению при их применении у больных АГ. Несмотря на явную тенденцию к более частому контролю АГ у пациентов при снижении у них ЛПНП, отмечается неудовлетворительная коррекция дислипидемии, которая требует оптимизации дозировок статинов и рассмотрения комбинированной терапии липитензии. 

Поступила / Received 02.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2025

Принята в печать / Accepted 12.08.2025

Список литературы / References

1. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
3. Coca A, Borghi C, Stergiou G S, Khan I, Koumas A, Blacher J, Abdel-Monein M. Estimated impact of guidelines-based initiation of dual antihypertensive therapy on long-term cardiovascular outcomes in 1.1 million individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2025;10(8):697–707. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae048>.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
5. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular–kidney–metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
6. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson J, Vinyoles E, Gorostidi M et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023;401(10393):2041–2050. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00733-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00733-x).
7. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российской общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
8. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
9. Hadi HE, Di Vincenzo A, Vettor R and Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. <https://doi.org/10.3390/ijms20092215>.
10. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, Council ERA. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Clin Kidney J*. 2022;16(3):403–407. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac199>.
11. Ruilope LM, Ortiz A, Ruiz-Hurtado G. Hypertension and the kidney: an update. *Eur Heart J*. 2024;45(17):1497–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad896>.
12. Abdul-Rahman T, Bukhari SMA, Herrera EC, Awuah WA, Lawrence J, de Andrade H et al. Lipid lowering therapy: an era beyond statins. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101342. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101342>.
13. Tecson KM, Kluger AY, Cassidy-Bushrow AE, Liu B, Coleman CM, Jones LK et al. Usefulness of statins as secondary prevention against recurrent and terminal major adverse cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2022;176:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.04.018>.
14. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011–1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1731>.
15. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293–1301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00215-5).
16. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ et al. Inflammation and cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutics. *Am J Prev Cardiol*. 2020;4:100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130>.
17. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617–619. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310527>.
18. Кочетков АИ, Остроумова ОД, Борисова ЕВ, Пиксина ГФ. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции. *Кардиология*. 2019;59(11):56–65. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n803>.
19. Kochetkov AI, Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF. Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction. *Kardiologiia*. 2019;59(11):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n803>.
20. Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сосудистой ригидности и сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;10(1):14–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-14-21>.
21. Statsenko ME, Streltsova AM. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of vascular rigidity and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;10(1):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-14-21>.
22. Bencivenga L, Barreto PDS, Rolland Y, Hanon O, Vidal J-S, Cestac P et al. Blood pressure variability: A potential marker of aging. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101677. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101677>.
23. Janssen E, van Dalen JW, Cai M, Jacob MA, Marques J, Duering M et al. Visit-to-visit blood pressure variability and progression of white matter hyperintensities over 14 years. *Blood Press*. 2024;33(1):2314498. <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2314498>.
24. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.
25. Недогода СВ, Сабанов АВ. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):100–109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>.
26. Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;11(1):100–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>.
27. Родионов АВ, Гранадос Д, Концевая АВ. Различные подходы к терапии артериальной гипертензии: отдаленные клинические прогнозы в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):328. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3328>.
28. Rodionov AV, Granados D, Kontsevaya AV. Differing treatment pathways for the management of hypertension: long-term clinical projections in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(3):328. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3328>.
29. Горохова ТВ, Перепеч НБ. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5132. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5132>.
30. Gorokhova TV, Perepech NB. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5132>.
31. Витт КН, Кужелева ЕА, Тукиш ОВ, Солдатенко МВ, Кондратьев МЮ, Огуркова ОН и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847>.
32. Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, Soldatenko MV, Kondratiev MYu, Ogurkova ON et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(2):3847. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847>.
33. Ионов АЮ, Кузнецова ЕА, Киндалева ОГ, Крючкова ИВ, Поплавская ЭЭ, Авагимян АА. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1):74–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>.
34. Ionov AY, Kuznetsova EA, Kindalyova OG, Kryuchkova IV, Poplavskaya EE, Avagimyan AA. Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1):74–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>.
35. Leggio M, Lombardi M, Caldarone E, Severi P, D'Emidio S, Armeni M et al. The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. *Hypertens Res*. 2017;40(12):947–963. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.75>.

27. Banait T, Wanjari A, Danade V, Banait S, Jain J. Role of high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) in non-communicable diseases: a review. *Cureus*. 2022;14(10):e30225. <https://doi.org/10.7759/cureus.30225>.
28. Mehta A, Blumenthal RS, Gluckman TJ, Feldman DI, Kohli P. High-sensitivity C-reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: To Measure or Not to Measure? *US Cardiol*. 2025;19:e06. <https://doi.org/10.15420/usc.2024.25>.
29. Maezono A, Sakata S, Hata J, Oishi E, Furuta Y, Shibata M, Ide T et al. Day-to-day home blood pressure variability and risk of atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(9):1115–1122. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae035>.
30. Takase H, Sugiyama T, Yamashita S, Kawakatsu N, Hayashi K, Kin F et al. Significance of blood pressure variability in normotensive individuals as a risk factor of developing hypertension. *Blood Press*. 2024;33(1):2323967. <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2323967>.
31. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023;41(4):527–544. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003363>.
32. Lempiäinen PA, Ylitalo A, Huikuri H, Kesäniemi YA, Ukkola OH. Non-dipping blood pressure pattern is associated with cardiovascular events in a 21-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2024;38(5):444–445. <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00909-2>.
33. Баланова ЮА, Шальнова СА, Куценко ВА, Имаева АЭ, Ивлев ОЕ, Евстифеева СЕ и др. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(1):4–12. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3010>.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Ivlev OE, Evstifeeva SE et al. Features of antihypertensive therapy in the Russian population: data from the ESSE-RF3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3010>.
34. Ротарь ОП, Ильянова ИН, Бояринова МА, Могучая ЕВ, Толкунова КМ, Дьячков ВА и др. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5931. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>.
- Rotar OP, Ilyanova IN, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Tolkunova KM, Dyachkov VA et al. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5931. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>.
35. Gupta A, Whiteley WN, Godec T, Rostamian S, Ariti C, Mackay J, Whitehouse A et al. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1159–1169. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad814>.
36. Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001862. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001862>.
37. Karpow YA, Gorbunov VM, Deev AD. Effectiveness of Fixed-Dose Perindopril/Amlodipine on Clinic, Ambulatory and Self-Monitored Blood Pressure and Blood Pressure Variability: An Open-Label, Non Comparative Study in the General Practice. *High Blood Press Prev*. 2015;22(4):417–425. <https://doi.org/10.1007/s40292-015-0117-0>.
38. McNally RJ, Boguslavskiy A, Malek R, Floyd CN, Cecelja M, Douiri A et al. Influence of Blood Pressure Reduction on Pulse Wave Velocity in Primary Hypertension: A Meta-Analysis and Comparison With an Acute Modulation of Transmural Pressure. *Hypertension*. 2024;81(7):1619–1627. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22436>.
39. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА, Арабидзе ГТ и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, Arabidze GG et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
40. Sirenko Y, Radchenko G, PERSPECTIVA Study Group. Impact of Statin Therapy on the Blood Pressure-Lowering Efficacy of a Single-Pill Perindopril/Amlodipine Combination in Hypertensive Patients with Hypercholesterolemia. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(1):85–89. <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0184-5>.
41. Rosman L, Lampert R, Zhuo S, Li Q, Varma N, Burg M et al. Wearable Devices, Health Care Use, and Psychological Well-Being in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(15):e033750. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033750>.
42. den Brok MGHE, van Dalen JW, Marcum ZA, Busschers WB, van Middelaar T, Hilken N et al. Year-by-Year Blood Pressure Variability From Midlife to Death and Lifetime Dementia Risk. *JAMA Network Open*. 2023;6(10):e2340249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.40249>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – В.В. Горбань, Е.В. Горбань, П.Е. Кочерга
Сбор и обработка материала – Е.В. Горбань, В.А. Лещенко, П.Е. Кочерга
Статистическая обработка данных – В.А. Лещенко, В.В. Горбань, П.Е. Кочерга
Написание текста – В.В. Горбань, В.А. Лещенко, Е.В. Горбань
Редактирование – В.В. Горбань

Contribution of authors:

Study concept and design – Vitaly V. Gorban, Elena V. Gorban, Polina E. Kocherga
Collection and processing of material – Elena V. Gorban, Vadim A. Leshchenko Polina E. Kocherga
Statistical processing – Vadim A. Leshchenko, Vitaly V. Gorban, Polina E. Kocherga
Text development – Vitaly V. Gorban, Vadim A. Leshchenko, Elena V. Gorban
Editing – Vitaly V. Gorban

Информация об авторах:

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; gorbanvv@mail.ru
Горбань Елена Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; msgorban@mail.ru
Лещенко Вадим Алексеевич, студент, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; leshchenko_vadim@inbox.ru
Кочерга Полина Евгеньевна, студент, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; polinusyaa@gmail.com

Information about the authors:

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine), Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; gorbanvv@mail.ru
Elena V. Gorban, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine), Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; msgorban@mail.ru
Vadim A. Leshchenko, Student, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; leshchenko_vadim@inbox.ru
Polina E. Kocherga, Student, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; polinusyaa@gmail.com

Сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка: встречаемость, диагностика, возможности тактики ведения и прогноз

В.Н. Ларина, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

Резюме

Фенотип сердечной недостаточности с улучшенной фракцией выброса (СНувФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассматривается при наличии следующих условий: 1) наличие в анамнезе значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ 40% и менее; 2) улучшение значения ФВ ЛЖ на 10% и более по сравнению с исходным уровнем; 3) достижение значения ФВ ЛЖ 40% и более при повторном проведении эхокардиографии. В статье представлена актуальная информация о распространенности данного фенотипа СН среди пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, частота которого колеблется от 10 до 40%. Уделяется внимание клиническим особенностям пациентов, ведущим эхокардиографическим и биохимическим прогностическим факторам, ассоциированным с повышением ФВ ЛЖ. Показано, что женский пол, отсутствие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сахарного диабета в анамнезе, меньший конечно-диастолический и конечно-систолический размер ЛЖ и левого предсердия, а также исходно менее высокие значения таких биомаркеров, как натрийуретические пептиды, sST2, тропонин, галектин-3, позволяют более точно прогнозировать течение СН со сниженной ФВ (СНснФВ) и индивидуально подбирать терапию пациентам. Обсуждается прогноз пациентов с СНувФВ, который, согласно данным многих исследователей, является более благоприятным по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ. Представлена современная комплексная медикаментозная болезнь-модифицирующая стратегия лечения этой группы пациентов, направленная на стабилизацию течения СН, улучшение качества жизни, снижение риска госпитализаций и летального исхода. В рамках этой стратегии рассматривается применение валсартана и сакубитрила, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, антагонистов альдостерона. Обсуждаются перспективы изучения фенотипа СНувФВ.

Ключевые слова: критерии постановки диагноза, фенотип хронической сердечной недостаточности, предикторы, сниженная фракция выброса левого желудочка, болезнь-модифицирующая терапия

Для цитирования: Ларина В.Н. Сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка: встречаемость, диагностика, возможности тактики ведения и прогноз. *Медицинский совет*. 2025;19(16):39–44. <https://doi.org/10.21518/ms2025-431>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Heart failure with improved left ventricular ejection fraction: Prevalence, diagnosis, management options, and prognosis

Vera N. Larina, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

Abstract

The phenotype of heart failure with improved left ventricular ejection fraction (HFilVEF) can be considered if the following conditions are met: 1) a history of LV ejection fraction (EF) of less than or equal to 40%; 2) an improvement of LVEF $\geq 10\%$ compared to baseline; 3) an LVEF of 40% or greater achieved on the second ECHO. This article provides comprehensive up-to-date information on the prevalence of this HF phenotype among patients with HF and reduced LVEF, with an incidence ranging from 10% to 40%. Attention is focused on the clinical characteristics of patients, and the leading echocardiographic and biochemical prognostic factors associated with increased LVEF. The female gender, no history of coronary artery disease (CAD), myocardial infarction, and diabetes mellitus, along with LV and LA smaller end-diastolic and end-systolic dimensions and lower baseline values of biomarkers such as natriuretic peptides, sST2, troponin, and galectin-3 have been shown to predict the course of HF with reduced ejection fraction (HFrEF) more accurately and allow better individualization of therapy for patients. The article discusses prognosis of patients with HFilEF, which, according to many researchers, is more favourable compared to patients with reduced LVEF. A modern, comprehensive, pharmaceutical disease-modifying treatment strategy for this group of patients is presented. It aims to stabilize the course of HF, improve patient's quality of life, and reduce the risk of hospitalization and mortality. This strategy considers the use of valsartan and sacubitril, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and aldosterone antagonists. The prospects of studying the HFilEF phenotype are discussed.

Keywords: diagnostic criteria, chronic heart failure phenotype, predictors, reduced left ventricular ejection fraction, disease-modifying therapy

For citation: Larina VN. Heart failure with improved left ventricular ejection fraction: Prevalence, diagnosis, management options, and prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-431>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является глобальной пандемией с растущей распространенностью и неблагоприятным прогнозом. Смертность в течение 1 года после подтверждения диагноза достигает 10–35% [1], что требует совершенствования разных подходов к своевременной диагностике данного синдрома и подбора корректной терапии, благоприятно влияющей на прогноз.

Определение СН значительно изменилось и расширилось с течением времени. Ранние трактовки ограничивались описанием данной патологии как проявления СН со сниженной фракцией выброса (СНснФВ) левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время СН рассматривается как комплексный клинический синдром с определенными и узнаваемыми симптомами и признаками вследствие любых функциональных и/или структурных изменений сердца, приводящих к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки, а также к увеличению уровней натрийуретических пептидов [2].

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ признана ключевым визуализирующим показателем, используемым для классификации и выделения отдельных фенотипов СН, одним из ведущих показателей гемодинамики и прогноза жизни, а также клинически полезным маркером, указывающим на ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования СН.

В 2016 г. с целью более прицельного подхода к выбору терапии и организации дальнейшего наблюдения было предложено разделить пациентов с СН в зависимости от значения ФВ ЛЖ на три категории: со сниженной, промежуточной (умеренно сниженной) и сохраненной ФВ ЛЖ [3].

В 2017 г. A. Bayés-Genís et al. описали динамические фенотипы СН: с ухудшающейся сохраненной и с улучшающейся сниженной ФВ ЛЖ [4], исходя из принципа, что ФВ ЛЖ не является статичным показателем и может меняться при разных обстоятельствах – как в сторону увеличения, так и уменьшения (при остром повреждении сердца, при назначении медикаментозной терапии и др.).

В дальнейшем в ряде исследований было показано, что пациенты с возрастающей на фоне лечения ФВ ЛЖ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с прогрессирующей СН и уменьшающейся ФВ ЛЖ [5]. Следовательно, однократное измерение ФВ ЛЖ недостаточно для оценки прогноза, что подчеркивает необходимость регулярного наблюдения за изменением значения ФВ ЛЖ и ее объективного порога («траектории» ФВ ЛЖ) при лечении СН. В частности, СН с улучшенной ФВ (СНуФВ) не означает полного восстановления или выздоровления пациента, поскольку это не просто зеркальное отражение

увеличения ФВ ЛЖ, а представляет собой менее выраженную патологию на фоне обратного ремоделирования, характеризующуюся более благоприятным исходом [6, 7].

Первым исследованием, официально охарактеризовавшим СНуФВ (СН с улучшенной ФВ), является одноцентровое ретроспективное когортное исследование с участием 358 пациентов, опубликованное в 2011 г. [8]. Улучшенная ФВ ЛЖ (определяемая как исходная ФВ $\leq 40\%$ с последующим увеличением выше 40% через 9 мес. наблюдения) была зарегистрирована у 34% пациентов. В целом пациенты с СНуФВ имели более легкое течение хронической СН (ХСН) и реже госпитализировались по сравнению с пациентами, у которых ФВ ЛЖ не менялась, что подтверждало необходимость выделения группы пациентов с СНуФВ в самостоятельную клиническую нозологическую форму.

В отчете Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology / American Heart Association) от 2021 г. представлен дополнительный фенотип ХСН – *с восстановленной ФВ ЛЖ* (HF with recovered EF). Этот фенотип характеризуется увеличением значения ФВ ЛЖ на 10% и более у пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ и достижением значения более 40% при повторном эхокардиографическом исследовании [9].

В клинических рекомендациях по ХСН Российского кардиологического общества при участии Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского научного медицинского общества терапевтов (2024 г.) [2] также впервые выделен фенотип ХСН *с улучшенной ФВ ЛЖ*, который рассматривается в случае наличия всех следующих условий: 1) наличие в анамнезе значения ФВ ЛЖ $\leq 40\%$; 2) улучшение ФВ ЛЖ на 10% и более по сравнению с исходным значением; 3) достижение значения ФВ ЛЖ 40% и более при повторном проведении эхокардиографии.

В ряде исследований показано, что такие пациенты имеют лучший ответ на лечение и более благоприятное течение заболевания и прогноз по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ. Поэтому оценка распространенности и изучение особенностей данного фенотипа ХСН важны для определения стратегии лечения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЛУЧШЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Оценить истинную встречаемость пациентов с СНуФВ представляется сложным из-за разных критериев включения пациентов в исследования, их половых и клинических характеристик, длительности наблюдения, разнообразия

сопутствующей патологии, усугубляющей течение ХСН, и других причин.

Данные Шведского регистра (Swedish Heart Failure Registry) [10], включающего 4 942 пациента, свидетельствуют о том, что среди 3 113 лиц со сниженной ФВ ЛЖ 10% пациентов перешли в категорию с сохраненной ФВ ЛЖ, 26% – в категорию с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в течение медианы наблюдения 1,4 года.

Согласно исследованию E. Zamora et al. [11], СНуФВ регистрировалась у 34,7% пациентов среди 1 040 лиц с СНснФВ в течение 1 года наблюдения.

Представлены данные, согласно которым [12] СНуФВ зарегистрирована у 22,64% пациентов, наблюдаемых на протяжении 3,8 года.

Целью исследования B. Solymossi et al. [13] была оценка встречаемости и прогностических факторов развития СНуФВ в течение 1 года наблюдения у амбулаторных пациентов с СНснФВ. Развитие данного фенотипа было установлено у 19,5% пациентов. Авторы подтверждают, что вероятность улучшения ФВ ЛЖ значительно зависит от времени, прошедшего с момента постановки диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ: в течение ближайших месяцев возможно ожидать улучшения ФВ ЛЖ у 25% пациентов, а спустя 3 года и более – всего у 10% пациентов. Женский пол (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,01–2,96; $p < 0,05$), неишемическая этиология СН (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,15–3,30; $p < 0,05$), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ менее 60 мм (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,18–3,51; $p < 0,05$) оказались предикторами повышения значения ФВ ЛЖ.

При оценке предикторов, в зависимости от давности постановки диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, было выявлено, что неишемическая этиология (ОШ 4,76; 95% ДИ 1,83–12,4; $p < 0,01$) и более узкий интервал QRS (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,71–0,94; $p < 0,01$) обладали максимально высокой предсказательной способностью в отношении повышения ФВ ЛЖ в течение первых 3 мес. после постановки диагноза, в то время как меньший КДР ЛЖ (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,32–0,90; $p < 0,05$) и диаметр левого предсердия (ЛП) 45 мм и менее (ОШ 5,44; 95% ДИ 1,45–20,4; $p < 0,05$) имели большее значение для улучшения ФВ ЛЖ в случае постановки диагноза более 3 мес. назад, а КДР ЛЖ менее 67 мм (ОШ 2,71; 95% ДИ 1,07–6,88; $p < 0,05$) – более 1 года.

Таким образом, у значительной доли пациентов с СНснФВ наблюдается улучшение ФВ ЛЖ как спонтанно, так и при назначении болезнь-модифицирующей терапии (БМТ). Дальнейшее изучение клинических, биохимических и визуализирующих факторов позволит выделить предикторы улучшения течения СН [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УЛУЧШЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И ПРОГНОЗ

Целью метаанализа, включившего 24 наблюдательных исследования, была оценка клинического статуса и прогноза у 2 663 пациентов с СНуФВ (увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более) и у 8 355 с СН и стабильно сниженной ФВ. Пациенты были сопоставимы по возрасту (60,9 и 62,4 года

соответственно, $p = 0,110$), получали медикаментозную терапию, основанную на доказательствах, кардиоресинхронизирующую терапию и/или имели дефибриллятор. Значение ФВ ЛЖ определялось исходно и через 19 ± 19 мес. (период наблюдения – 39 ± 12 мес.). В 1-й группе пациентов ФВ ЛЖ увеличилась на 16,3% (95% ДИ 15,9–16,6; $p < 0,001$). Среди пациентов с СНуФВ преобладали лица женского пола (33% против 25%), чаще встречалась неишемическая этиология ХСН (58% против 53%, $p < 0,05$), реже – сахарный диабет 2-го типа (27% против 28%, $p < 0,05$), отмечено более высокое систолическое артериальное давление ($127,5 \pm 9$ против 122 ± 12 мм рт. ст., $p < 0,05$) и меньший КДР ЛЖ ($64,1 \pm 3,7$ против $67,4 \pm 4,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Абсолютный риск смерти от всех причин был ниже в группе с СНуФВ, чем в группе с СНснФВ (5,8% против 17,5% соответственно; ОШ 0,34; 95% ДИ 0,28–0,41; $p < 0,001$) [15].

Результаты исследования с участием пациентов с ХСН ($n = 561$) подтвердили наличие ряда клинических особенностей у лиц с СНуФВ. Показано, что включение в комплексную терапию бета-адреноблокаторов (БАБ) и антагонистов альдостерона (АА) ассоциировано с улучшением ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и прогноза ($p < 0,001$), а клапанные пороки сердца (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,13–34,42; $p = 0,003$) и анемия (ОШ 5,53; 95% ДИ 1,59–19,53; $p = 0,007$) увеличивали вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин (ОШ 5,84; 95% ДИ 1,09–31,36; $p = 0,040$) [16].

Анализ клинических данных подгруппы пациентов регистра ASIAN-HF [17], участников международного европейского проспективного клинического исследования BIOSTAT-CHF (Systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) [18], выявил наличие улучшенной ФВ ЛЖ на фоне терапии у 18,4% пациентов, постоянно сниженную ФВ ЛЖ – у 81,6%. Пациенты с СНуФВ были моложе ($63,7 \pm 12,8$ года против $66,3 \pm 11,6$ года, $p = 0,017$), среди них реже встречались мужчины (69,1% против 80,4%, $p = 0,002$), реже регистрировались артериальная гипертензия (АГ) (52,6% против 62,5%, $p = 0,025$), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (25% против 46,3%, $p < 0,001$), сахарный диабет (20,4% против 29,8%, $p = 0,019$). КДР и конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, размер ЛП статистически значимо были меньше, чем в группе пациентов с постоянно сниженной ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Через 9 мес. наблюдения отмечено более выраженное улучшение клинического профиля пациентов с СНуФВ по сравнению с пациентами с СНснФВ в отношении ортопноэ ($p = 0,018$), хрипов в легких ($p = 0,028$), периферических отеков ($p < 0,001$), третьего тона при аускультации сердца ($p = 0,030$), увеличения размера печени ($p = 0,003$) и более редкой регистрации функционального класса (ФК) III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) ($p < 0,001$). Выявлено также улучшение лабораторных показателей в виде расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ, $p = 0,001$), общего билирубина ($p = 0,005$), щелочной фосфатазы ($p = 0,041$) и NT-proBNP ($791,0 [173,3–1985,5]$ пг/мл против $1810,0 [668,4–5251,0]$ пг/мл, $p < 0,001$). Наблюдалось выраженное уменьшение КДР и КСР ЛЖ, а также размера ЛП ($\Delta 0,8 \pm 5,2$, $1,5 \pm 7,1$ и $-0,4 \pm 6,7$ при $p < 0,001$,

$p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Предикторами улучшения ФВ ЛЖ на фоне рациональной терапии оказались женский пол (ОШ 1,84), отсутствие ИБС (ОШ 0,46), изначально более высокое значение ФВ ЛЖ (ОШ 1,05), меньшие КДР (ОШ 0,92) и КСР (ОШ 0,94) ЛЖ. Авторы отметили более высокую выживаемость этой когорты пациентов по сравнению с пациентами со стабильно сниженной ФВ ЛЖ (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28–0,97; $p = 0,040$).

K. Stępień et al. [19] также подтверждают, что среди пациентов с СНуФВ чаще встречаются женщины ($p < 0,001$) с исходно более высоким значением ФВ ЛЖ ($p < 0,00$), более редкой встречаемостью в анамнезе сахарного диабета ($p = 0,024$), хронической болезни почек ($p = 0,026$) или инфаркта миокарда ($p = 0,008$) по сравнению с пациентами, у которых не происходит увеличение ФВ ЛЖ в процессе лечения. ФК I–II по NYHA (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,02–5,41), неишемическая этиология СН (ОШ 3,09; 95% ДИ 1,59–6,02), отсутствие сахарного диабета (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,06–3,85) и более высокая исходная ФВ ЛЖ (ОШ 1,084; 95% ДИ 1,042–1,126; на 1%) были подтверждены в качестве предикторов СНуФВ при многофакторном анализе. В течение 49 (25–77) мес. наблюдения общая смертность в группе пациентов с СНуФВ была ниже (10,8% в год), чем у пациентов без улучшенной ФВ ЛЖ (16,4% в год) ($p = 0,004$).

Улучшение ФВ ЛЖ также возможно у пациентов с менее высокими исходными значениями ряда биомаркеров (NT-proBNP, sST2, тропонин, галектин-3) и эхокардиографических показателей (снижение глобальной продольной деформации ЛЖ, уменьшенный конечно-диастолический и конечно-систолический объем ЛЖ) [7].

Сложные взаимодействия генетических и негенетических факторов влияют на тяжесть течения ХСН и прогноз, а генетическая основа помогает предсказать определенный вариант течения заболевания. Мутация, приводящая к снижению экспрессии гена *CDCP1*, координирующего пролиферацию сердечных фибробластов, связана с улучшением функции миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), предположительно за счет ослабления прогрессирования фиброза [20].

Среди пациентов с генетически детерминированной ДКМП определенные мутации генов могут предсказывать вероятность улучшения ФВ ЛЖ на фоне БМТ. Мутации в гене тайтина (*TTN*), кодирующем белок, прикрепленный к Z-дискам и толстой нити миозина, являются наиболее часто встречающимися генетическими причинами ДКМП и составляют около 25% семейных случаев. Обнаружено, что варианты гена *TTN* связаны с относительно легким течением СН, которая лучше поддается лечению по сравнению с другими вариантами ДКМП [21].

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С УЛУЧШЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Значение ФВ ЛЖ может изменяться в процессе заболевания, и, соответственно, пациенты «переходят» из одной категории в другую, что отражается на качестве и продолжительности жизни. Пациенты с СНснФВ, которые

ранее имели умеренно сниженную или сохраненную ФВ ЛЖ, чаще подвержены неблагоприятным исходам среди всех пациентов с ХСН. Однако прогноз улучшается в группе пациентов с изначально сниженной ФВ ЛЖ, которая на фоне лечения с течением времени повышается до умеренно сниженной или сохраненной.

Цель лечения пациентов с СНснФВ включает оптимизацию поддерживающей медикаментозной БМТ (квадротерапии), направленной на достижение ремиссии ХСН, снижение риска госпитализаций и летального исхода, что отражено в клинических рекомендациях мировых научных сообществ специалистов по ХСН.

Общепринятых рекомендаций по лечению пациентов с СНуФВ не существует из-за отсутствия доказательств и неоднозначности данных. Поскольку ФВ ЛЖ не является наилучшим индикатором полного восстановления миокарда, преждевременное прекращение приема медикаментозной терапии не рекомендовано пациентам из-за сохранения высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а ее продолжение может благоприятно влиять на прогноз и повысить качество жизни пациента [22].

J.E. Wilcox et al. [21] рекомендуют рассмотреть проведение эхокардиографического исследования не реже одного раза в 6 мес. с обязательной оценкой деформации ЛЖ, электрокардиографии – один раз в 6–12 мес., а также осуществлять контроль концентрации NT-proBNP. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы показано при высокой вероятности жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Данные рекомендации вполне обоснованы, т. к. многие пациенты не придерживаются рекомендаций врача и имеют высокий риск прогрессирования СН.

Подтверждением этого служат результаты регистра OPTIMA-HF (OpTIMa-HF Registry), в котором впервые после публикации рекомендаций по ведению пациентов с СН Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, 2021 г.) представлена реальная итальянская популяция таких пациентов. Выявлено, что отдельные препараты для лечения СНснФВ назначаются в соответствии с рекомендациями. Однако менее 50% современных пациентов получают оптимальную БМТ, включающую четыре основных препарата, и до трети пациентов не получают валсартан + сакубитрил и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Кроме того, многие пациенты не достигают целевых доз рекомендованных препаратов [23].

Введение фенотипа СНуФВ принципиально для выбора оптимальной тактики лечения, поскольку подходы к терапии при разных фенотипах отличаются. Одним из возможных объяснений является тот факт, что сердце пациента с СН ишемического генеза и сниженной ФВ ЛЖ характеризуется менее жизнеспособным миокардом и более обширной рубцовой тканью, что затрудняет процессы обратного ремоделирования на фоне гемодинамических изменений под воздействием оптимальной БМТ, в отличие от пациентов с неишемической этиологией СН [24].

Патологическое ремоделирование сердца является комплексным процессом, включающим молекулярные,

клеточные и интерстициальные изменения, которые способствуют перестройке геометрии, размера и функции сердца на фоне усиления апоптоза и некроза, снижения аутофагии, нарушения снабжения миокарда кислородом и изменения энергетического обмена. Раннее назначение ангиотензиновых рецепторов и неприлизина антагонистов, БАБ, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2, АА способствует снижению пред- и постнагрузки на сердце, улучшению функции миокарда и обратному ремоделированию. Комбинированная терапия, включающая сочетание этих групп препаратов, более эффективна, чем применение препаратов по отдельности [25, 26].

БАБ имеют достаточную доказательную базу для улучшения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН независимо от этиологии. В частности, показано, что среди пациентов с СНуФВ, принимавших в составе комплексной терапии БАБ, наблюдалось значительное снижение риска общей смертности (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,40–0,87; $p = 0,007$). Молодой возраст, женский пол, впервые выявленная ХСН, АГ, фибрилляция предсердий, наряду с приемом БАБ, положительно ассоциировались с наличием СНуФВ в исследуемой популяции, а сахарный диабет и ИБС – негативно (в целом $n = 5625$; СНуФВ, $n = 720$, 31,3%) [27].

Результаты исследования DELIVER (оценка эффективности дапаглифлозина для улучшения жизни пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ) показали сопоставимость количества осложнений у пациентов с СНуФВ и СНснФВ, но у пациентов с СНуФВ реже встречались прогрессирование ХСН (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,61–1,14) и летальный исход (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,41–0,96) при приеме дапаглифлозина [28].

Прием валсартана + сакубитрила ассоциировался с увеличением ФВ ЛЖ на $5 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) при медианной продолжительности лечения 3 мес. В основном это наблюдалось в когорте пациентов, получавших среднюю и/или высокую дозу по сравнению с когортой пациентов, получавших низкую дозу (увеличение ФВ ЛЖ на $5,09 \pm 1,36\%$ и на $4,03 \pm 3,17\%$ соответственно, $p = 0,184$). Отмечено уменьшение КСР ЛЖ на 3,36 мм ($p = 0,04$), КДР ЛЖ – на 2,64 мм ($p = 0,02$), а также снижение индекса массы левого желудочка на $14,4 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,01$) [29].

Спиринолактон и эплеренон также способствуют обратному ремоделированию ЛЖ за счет уменьшения

выраженности гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза, что ассоциировано с улучшением прогноза жизни пациентов с СНснФВ [30, 31].

Таким образом, комплексная и индивидуальная стратегия лечения пациентов с СНснФВ с учетом предикторов повышения ФВ ЛЖ может улучшить качество жизни и прогноз таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СНуФВ представляет собой отдельный фенотип ХСН с более благоприятными клиническими исходами по сравнению с СНснФВ. Однозначных данных о встречаемости СНуФВ нет, однако, согласно существующим исследованиям, ее частота колеблется от 10 до 40% в группе пациентов с СНснФВ, определяемой при значении ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, что может происходить как спонтанно, так и в результате БМТ. Многие исследования подтверждают, что при определенных условиях (особенно на ранних этапах после постановки диагноза и при рационально подобранной терапии) у пациентов, исходно имеющих СНснФВ, возможно улучшение ее показателей. Ряд клинических и эхокардиографических предикторов, к которым отнесены женский пол, отсутствие ИБС и сахарного диабета в анамнезе, меньший КДР, КСР ЛЖ и размер ЛП, а также более низкое значение NT-proBNP, позволяют более точно прогнозировать течение СНснФВ и индивидуально подбирать терапию, вместо использования традиционных универсальных рекомендаций.

В перспективе необходимо изучить возможность использования биологических маркеров и новых методов визуализации, таких как молекулярная визуализация или новые методы исследования субклинических нарушений в архитектуре миокардиальной ткани, для выделения особых подгрупп пациентов. Эти подходы могут способствовать безопасной деэскалации БМТ. В совокупности такие исследования позволят глубже понять биологические основы и естественное течение СНуФВ, что повысит информированность врачей при лечении данного фенотипа СН.



Поступила / Received 09.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2025

Принята в печать / Accepted 29.09.2025

Список литературы / References

1. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalke AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223. <https://doi.org/10.1136/bmj.l223>.
2. Галевич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
3. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
5. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1635–1637. <https://doi.org/10.1002/ejhf.977>.
6. Zhang X, Sun Y, Zhang Y, Chen F, Dai M, Si J et al. Characteristics and outcomes of heart failure with recovered left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5383–5391. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13630>.
7. Kodur N, Tang WHW. Management of Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Current Evidence and Controversies. *JACC Heart Fail*. 2025;13(4):537–553. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.02.007>.
8. Kodur N, Tang WHW. Myocardial Recovery and Relapse in Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2024;26(6):139–160. <https://doi.org/10.1007/s11936-024-01038-2>.
9. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, Pratihbu P, Stevenson LW, Desai AS. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail*. 2011;17(7):527–532. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.03.005>.

9. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(16):2053–2150. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012>.
10. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):306–317. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.11.019>.
11. Zamora E, González B, Lupón J, Borrellas A, Domingo M, Santiago-Vacas E et al. Quality of life in patients with heart failure and improved ejection fraction: One-year changes and prognosis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3804–3813. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14098>.
12. He Y, Ling Y, Guo W, Li Q, Yu S, Huang H et al. Prevalence and Prognosis of HFimpEF Developed From Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:757596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757596>.
13. Solymosi B, Muk B, Sepp R, Habon T, Borbély A, Heltai K et al. Incidence and predictors of heart failure with improved ejection fraction category in a HFrEF patient population. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):783–794. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14619>.
14. Pensa AV, Khan SS, Shah RV, Wilcox JE. Heart failure with improved ejection fraction: Beyond diagnosis to trajectory analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;82:102–112. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.014>.
15. Jørgensen ME, Andersson C, Vasan RS, Køber L, Abdulla J. Characteristics and prognosis of heart failure with improved compared with persistently reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analyses. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):366–376. <https://doi.org/10.1177/2047487317750437>.
16. Su K, Li M, Wang L, Tian S, Su J, Gu J, Chen S. Clinical characteristics, predictors, and outcomes of heart failure with improved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2022;357:72–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.046>.
17. Cao TH, Tay WT, Jones DJL, Cleland JGF, Tromp J, Emmens JE et al. Heart failure with improved versus persistently reduced left ventricular ejection fraction: A comparison of the BIOSTAT-CHF (European) study with the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(12):2518–2528. <https://doi.org/10.1002/ehf2.3378>.
18. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):716–726. <https://doi.org/10.1002/ehf2.531>.
19. Stepień K, Nowak K, Kachnic N, Karcińska A, Del Carmen Yika A, Furczyński J et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure with improved ejection fraction. First Polish experience from LECRA-HF registry. *Adv Med Sci*. 2024;69(1):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.02.009>.
20. Liu D, Wang M, Murthy V, McNamara DM, Nguyen TTL, Philips TJ et al. Myocardial Recovery in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy: Role of *CDCP1* and Cardiac Fibrosis. *Circ Res*. 2023;133(10):810–825. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323200>.
21. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719–734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.075>.
22. Oommen SG, Man RK, Talluri K, Nizam M, Kohir T, Aviles MA et al. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Prevalence, Predictors, and Guideline-Directed Medical Therapy. *Cureus*. 2024;16(6):e61790. <https://doi.org/10.7759/cureus.61790>.
23. Paolillo S, Basile C, Marzano F, Bruzzese D, Agostoni P, Mattavelli I et al. Implementation of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction (OpTIMa-HF Registry). *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):1786–1795. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15172>.
24. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).
25. Bao J, Kan R, Chen J, Xuan H, Wang C, Li D, Xu T. Combination pharmacotherapies for cardiac reverse remodeling in heart failure patients with reduced ejection fraction: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res*. 2021;169:105573. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105573>.
26. Salah HM, Verma S, Santos-Gallego CG, Bhatt AS, Vaduganathan M, Khan MS et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Cardiac Remodeling. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022;15(5):944–956. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10220-5>.
27. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011077>.
28. Vardeny O, Desai AS, Jhund PS, Fang JC, Claggett B, de Boer RA et al. Dapagliflozin and Mode of Death in Heart Failure With Improved Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DELIVER Trial. *JAMA Cardiol*. 2024;9(3):283–289. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.5318>.
29. Almuflah A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, Mielniczuk L. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(6):108–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348971/>.
30. Kapelios CJ, Morrow JR, Nührenberg TG, Montoro Lopez MN. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):367–377. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9758-0>.
31. Naser N, Durak-Nalbantic A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch*. 2023;77(2):105–111. <https://doi.org/10.5455/medarch.2023.77.105-111>.

Информация об авторе:

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; larinav@mail.ru

Information about the author:

Vera N. Larina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 6, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia; larinav@mail.ru

Прогностическая ценность теста шестиминутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Р.Е. Токмачев^{1,2}, А.В. Будневский¹, А.В. Концевая³, А.А. Кравченко¹, А.А. Натаров⁴, А.Ю. Симион^{1✉}, al-simion@yandex.ru, М.С. Кострыкина¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины; 394006, Россия, Воронеж, Московский проспект, д. 185а

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3

⁴ Министерство здравоохранения Республики Крым; 295005, Россия, Республика Крым, Симферополь, пр. Кирова, д. 13

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из распространенных неинфекционных заболеваний. Неинвазивным нагрузочным тестом для диагностики данного заболевания является тест 6-минутной ходьбы. Также данный метод исследования является перспективным методом определения прогноза при ХСН.

Цель. Провести поиск и анализ научных данных о прогностической роли теста 6-минутной ходьбы у пациентов с ХСН.

Материалы и методы. Поиск материала осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, PubMed, Cochrane Library за 2009–2024 гг. по ключевым словам. Для анализа были отобраны публикации результатов оригинальных исследований.

Результаты. В обзоре обобщены актуальные результаты исследований, отражающие прогностическую ценность теста 6-минутной ходьбы у пациентов с ХСН. Результаты крупных международных исследований свидетельствуют о взаимосвязи между показателями теста и клиническими исходами заболевания. Установлено, что уменьшение пройденной дистанции достоверно ассоциировано с повышением риска летального исхода и частоты госпитализаций. Особый интерес представляют данные, подтверждающие возможность определения четких прогностических пороговых значений пройденной дистанции. Эти данные позволяют дифференцировать пациентов с различным уровнем риска и смогут служить важным ориентиром при принятии клинических решений. При этом сравнение результатов теста 6-минутной ходьбы с другими, новыми и точными методами оценки физической активности, показывает сопоставимость данных, что позволяет использовать данный метод в исследовательских и клинических целях.

Заключение. Тест 6-минутной ходьбы, являясь хорошо изученным диагностическим методом, не теряет своей актуальности. Методика проведения теста не требует затрат, дорогостоящего оборудования, участия узких специалистов, при этом хорошо переносится большинством пациентов и может широко применяться для определения прогноза, риска смерти / госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. При этом современные технологии позволяют упрощать процедуру его выполнения, в том числе осуществлять удаленно от медицинских учреждений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, прогностические маркеры, толерантность к физической нагрузке, выживаемость, смертность

Для цитирования: Токмачев РЕ, Будневский АВ, Концевая АВ, Кравченко АА, Натаров АА, Симион АЮ, Кострыкина МС. Прогностическая ценность теста шестиминутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2025;19(16):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-346>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The six-minute walk test prognostic value in heart failure patients

Roman E. Tokmachev^{1,2}, Andrey V. Budnevsky¹, Anna V. Kontsevaya³, Andrey Ya. Kravchenko¹, Aleksey A. Natarov⁴, Aleksey Yu. Simion^{1✉}, al-simion@yandex.ru, Margarita S. Kostrykina¹

¹ Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Research Institute of Experimental Biology and Medicine; 185a, Moskovsky Ave., Voronezh, 394006, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

⁴ Ministry of Health of the Crimea Republic; 13, Kirov Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295005, Russia

Abstract

Introduction. Heart failure is one of the most common non-communicable diseases. A non-invasive stress test for diagnosing this disease is the six-minute walk test. This research method is a promising method for determining the heart failure prognosis.

Aim. To analyze scientific data on the assessment of the six-minute walk test prognostic role in heart failure patients.

Materials and methods. The material was searched in the electronic databases eLIBRARY.ru, CyberLeninka, PubMed, Cochrane Library by keywords. Publications of the original studies results were selected for analysis.

Results. The review summarizes the current research results reflecting the six-minute walk test prognostic value in heart failure patients. The results of large international studies indicate the a relationship existence between the test indicators and the disease clinical outcomes. It has been established that a decrease in the traveled distance is reliably associated with an increased risk of death and the hospitalizations frequency. Particular interest are the data confirming the determining possibility the traveled distance clear prognostic threshold values. These data will allow differentiating patients with different risk levels and can serve as an important guideline for making clinical decisions. At the same time, the results comparison of the six-minute walk test with other, new and accurate methods for assessing physical activity, shows the data comparability, which allows using this method for research and clinical purposes.

Conclusion. The six-minute walk test, being a well-studied diagnostic method, does not lose its relevance. The test methodology does not require costs, expensive equipment, participation of narrow specialists, while it is well tolerated by most patients and can be widely used to determine the prognosis, risk of death / hospitalization due to heart failure decompensation. At the same time, modern technologies make it possible to simplify the procedure for its implementation, including remotely from medical institutions.

Keywords: cardiovascular disease, prognostic markers, exercise tolerance, survival, mortality

For citation: Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kontsevaya AV, Kravchenko AY, Natarov AA, Simion AY, Kostyrykina MS.

The six-minute walk test prognostic value in heart failure patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-346>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из широко распространенных неинфекционных заболеваний. Данная нозология является следствием большинства кардиоваскулярных заболеваний (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии) [1–3]. По данным различных популяционных исследований, ХСН страдает более 37,7 млн человек во всем мире, а распространенность среди взрослого населения варьирует от 0,3 до 5,3% [4, 5]. При этом заболеваемость ХСН составляет 3,2 случая на 1000 человек [6]. Большинство пациентов с ХСН старше 70 лет. Среди мужчин с ХСН средний возраст составляет 74 года, среди женщин – 79 лет [7].

Декомпенсация ХСН является одной из ведущих причин госпитализации в кардиологические отделения (до 49% случаев) и сопутствующей патологией у 92% пациентов. При этом среди госпитализированных больных с СН годовая смертность составляет 17%, а среди амбулаторных – 7% [8, 9].

Одним из неинвазивных тестов для диагностики ХСН является тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) [10, 11]. В настоящий момент в рамках первого этапа углубленной диспансеризации с целью ранней диагностики новых случаев хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем ТШХ проводится дополнительно всем лицам старше 18 лет, перенесшим коронавирусную инфекцию, при исходной сатурации кислорода крови более 94% в сочетании с наличием у пациента жалоб на одышку, отеки, которые появились впервые или повысилась их интенсивность [12]. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по диагностике и терапии ХСН проведение нагрузочных

тестов рекомендуется для оценки у пациентов функционального статуса, эффективности лечения, принятии решения о трансплантации сердца и назначении кардиореабилитации. ТШХ является одним из известных нагрузочных тестов в рутинной клинической практике, с помощью которого можно определить толерантность к физической нагрузке пациентов с ХСН [13–15]. Однако результаты, получаемые в ТШХ, не ограничиваются исключительно диагностическим применением. Так, по данным исследований последних лет, ТШХ является перспективным методом определения прогноза у пациентов с ХСН, не требует специального оборудования, подходит всем пациентам, даже при декомпенсации основного заболевания и наличии коморбидной патологии [16].

Цель – поиск и анализ научных данных о прогностической роли теста 6-минутной ходьбы у пациентов с ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материала осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, PubMed, Cochrane Library по ключевым словам: тест шестиминутной ходьбы, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, выживаемость, смертность. Для анализа были отобраны публикации результатов оригинальных исследований за 2009–2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прогностическая ценность ТШХ подтверждена результатами исследования M. Grundtvig et al. [17]. Исследование включало 5 519 пациентов с ХСН из Национального Норвежского регистра сердечной недостаточности,

находящихся на амбулаторном лечении. Большинство пациентов относились ко II и III ФК по NYHA (52 и 35% соответственно). При анализе полученных результатов установлено, что пациенты, прошедшие по результатам ТШХ 240 метров и меньше, по сравнению с прошедшими 540 метров и более имели статистически значимые различия в следующих характеристиках: их средний возраст был выше на 12 лет; среди них чаще встречались курильщики; эти пациенты чаще имели такие сопутствующие заболевания, как железодефицитная анемия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; имели более низкий ФК по NYHA, более высокое систолическое артериальное давление (САД) (165 ± 10 и 153 ± 8 мм рт.ст.), более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (37 ± 2 и 44 ± 3 соответственно). В течение 36 мес. наблюдения умерло 12,9% пациентов. При этом самая низкая смертность (4%) отмечена у пациентов, прошедших по результатам ТШХ 540 метров и более, самая высокая (25%) – у пациентов, прошедших 240 метров и меньше. Авторами было выявлено, что оптимальной точкой отсечения расстояния ТШХ, значимой для прогнозирования выживаемости, являлась дистанция 380 м. При этом другие показатели, такие как уровень калия в сыворотке крови, частота сердечных сокращений, процент от рекомендуемой дозы бета-блокатора, и пол статистически значимо не влияли на прогноз выживаемости.

Сведения о прогностической ценности ТШХ также были получены в крупном европейском научном проекте 2019 г. BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to TAIlored Treatment in Chronic Heart Failure), в котором приняло участие 2 516 пациентов с ХСН [18]. В исследование были включены пациенты с признаками ухудшения в течении ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Оптимизация лечения проводилась в течение 3 мес. По результатам исследования с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса определена связь между расстоянием, полученным в ТШХ, и совокупностью госпитализаций по поводу ХСН и/или смерти. Исследователями был сделан важный вывод о том, что уменьшение дистанции ТШХ на каждые 50 м увеличивало риск госпитализации и смерти по поводу декомпенсации ХСН на 8% и общей смертности на 14%.

В другом крупном исследовании WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) также были сделаны выводы о прогностической важности ТШХ [19]. С октября 2002 г. по январь 2010 г. в 168 центрах в 11 странах в исследовании WARCEF приняли участие 2 305 пациентов. Пациенты, включенные в исследование, имели синусовый ритм, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получали оптимальную терапию, которая включала иАПФ/БРА и БАБ. По результатам ТШХ пациенты были разделены на 4 подгруппы: 1-я подгруппа – пройденное расстояние ≤ 252 метров; 2-я подгруппа – 253–354 метра; 3-я подгруппа – 355–438 метров; 4-я подгруппа – более 439 метров. По результатам анализа полученных данных исследователями было установлено, что показатели смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний, а также госпитализации пациентов с ХСН были самыми высокими у пациентов с наименьшими результатами, полученными

в ходе ТШХ (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1-й подгруппе – 21%, а в 4-й подгруппе – 10,7%). Риск же инфаркта миокарда и инсульта был одинаковым среди всех выделенных подгрупп по результатам ТШХ.

Данное исследование подтверждает наличие прямой корреляционной взаимосвязи между результатами ТШХ и с уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также с госпитализациями пациентов по поводу декомпенсации ХСН. Кроме того, исследователями сделан вывод, что пройденное расстояние менее 200 метров по результатам ТШХ является пороговым значением для прогнозирования развития неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы.

В 2020 г. опубликованы результаты исследования R.R. Barbosa [20], целью которого была оценка ТШХ как предиктора среднесрочных (в течение одного года) неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН. Оценивались амбулаторные пациенты с ХСН с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ. В исследование были включены 60 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от пройденного расстояния по результатам ТШХ: в 1-ю группу вошли пациенты, прошедшие дистанцию, большую или равную 350 метрам, во 2-ю – менее 350 метров. Далее в течение 12 мес. проводилось наблюдение, рассматривался первичный комбинированный исход в виде смерти или госпитализации по поводу декомпенсированной ХСН. За год клинического наблюдения было 5 летальных исходов (8,3%), 8 пациентов были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН (13,3%), причем двое из них нуждались в госпитализации более одного раза в течение периода исследования (25%). При этом во 2-й группе по отношению к 1-й группе отмечалось большее количество неблагоприятных исходов (смерть или госпитализация).

В исследовании L. Ingle et al. также было продемонстрировано, что ТШХ является важным независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с ХСН [21]. В данном исследовании приняли участие 1 667 пациентов. Учитывались следующие показатели пациентов: возраст, ИМТ, класс NYHA, ФВ ЛЖ, АД, лабораторные показатели: N-концевой фрагмент натрийуретического пептида В-типа (NT pro-BNP), уровень натрия, калия, креатинина, мочевины. По результатам ТШХ было выделено 4 дистанции: ≤ 45 , 46–240, 241–360, > 360 метров. Длительность наблюдения в среднем составляла 5 лет. Все пациенты по критерию «выживаемость в течение 5 лет» были разделены на 2 группы: 1-я группа – умершие пациенты (959 человек), 2-я группа – выжившие пациенты (708 человек) в течение 5 лет наблюдения. Отмечено, что между 1-й и 2-й группами имелись статистически значимые различия по возрасту (74 и 67 лет соответственно), индексу массы тела ($27,7$ и $28,9$ кг/м² соответственно), ФВ ЛЖ (33 и 36% соответственно), уровню креатинина (130 и 110 ммоль соответственно), результату ТШХ (163 и 269 метров соответственно). Все исходные характеристики пациентов были включены в окончательную многофакторную модель Кокса, и 6 из них оказались независимыми предикторами смертности: результаты ТШХ, возраст, уровень мочевины, NT pro-BNP, натрия, класс NYHA, уровень систолического и диастолического АД.

Прогностическая роль ТШХ также подтверждена результатами исследования D.G. Mandi et al., в котором изучалась взаимосвязь повторной госпитализации пациентов с ХСН и результатов ТШХ [22]. В исследование был включен 61 пациент со следующими характеристиками: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, возраст моложе 70 лет, получавших терапию иАПФ/БРА (93,4%), петлевыми диуретиками (100,0%), дигоксином (36,1%), ББ (4,9%), амиодароном (14,8%), антитромбоцитарными препаратами (42,6%), антагонистами витамина К (57,4%). Кроме того, учитывались следующие показатели: пол, функциональный класс ХСН по NYHA, наличие коморбидной патологии, такой как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь. По результатам ТШХ выделено 2 дистанции: менее (или равное) 300 метров и более 300 метров. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составляла 277 дней. По результатам исследования 21 пациент был госпитализирован в связи с декомпенсацией ХСН, летальный исход отмечен в 14 случаях. При этом у пациентов, которые были многократно госпитализированы в период наблюдения, статистически достоверно результат ТШХ был ниже и вероятность смерти у них была выше, чем у тех, кто не имел повторной госпитализации. В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса повторная госпитализация была связана с сокращением дистанции ТШХ (≤ 300 метров) как по непрерывным, так и по дихотомическим переменным ($p < 0,001$), пожилым возрастом ($p = 0,03$) и функциональным классом ХСН по NYHA ($p = 0,01$). Авторами сделан вывод, что независимыми предикторами повторной госпитализации были результат ТШХ менее (или равный) 300 метров, более высокий функциональный класс ХСН по NYHA, более низкие показатели ФВ ЛЖ и пожилой возраст.

В 2014 г. опубликованы результаты исследования L. Ingle et al. [23]. Исследователи выявляли взаимосвязь между результатом двукратного исследования ТШХ с интервалом в 1 год и исходом ХСН. В исследование были включены пациенты моложе 84 лет, с ФВ ЛЖ $\leq 38\%$. Анализируемыми показателями были пол, функциональный класс ХСН по NYHA, уровень артериального давления, лабораторные данные: уровни NT pro-BNP, калия, натрия, мочевины, креатинина; принимаемые лекарственные препараты (иАПФ/БРА, БАБ, антагонисты альдостерона). Зарегистрированные результаты ТШХ для объективизации полученных данных разделили на дистанции: менее 60, 61–270, 271–365 и более 365 метров. Результаты ТШХ, проведенного через год, не отличались от исходных, пройденная дистанция оставалась прежней (отклонение составило 12 метров; $p = 0,533$). За период наблюдения, который составлял 8 лет, умерло 396 пациентов. На основании многофакторной модели Кокса исследователями определены 4 переменные, ставшие независимыми предикторами смертности от всех причин: значения логарифма NT pro-BNP $\geq 7,0$ ($p < 0,0001$); дистанция ТШХ ≤ 325 м ($p = 0,001$), уровень гемоглобина ≤ 137 ($p < 0,0001$) и уровень мочевины $\geq 6,8$ ($p < 0,0001$). Было установлено, что точкой отсечения ТШХ, имеющей значение для прогнозирования течения ХСН, проведенной исходно, является дистанция 325 метров, а проведенной через год – 327 метров.

В исследовании M. Tabata et al., проведенного в Японии [24], была поставлена цель определить, является ли результат ТШХ предиктором повторной госпитализации. В исследовании участвовали 252 пациента, впервые госпитализированные с ХСН. После проведения ТШХ пациенты находились под наблюдением в течение 3 лет. Учитывались следующие характеристики пациентов: возраст, пол, причины ХСН, уровень BNP, ФВ ЛЖ, функциональный класс ХСН по NYHA при поступлении и выписке, а также продолжительность госпитализации. В ходе исследования 103 пациента были повторно госпитализированы. При анализе характеристик негоспитализированных и госпитализированных пациентов имелся ряд статистически значимых различий: по дистанции ТШХ ($437,8 \pm 70,9$ и $347,7 \pm 57,3$ метра соответственно, $p < 0,001$), по функциональному классу ХСН по NYHA при выписке (ФК III – 14 (5,6%) и ФК III – 20 (7,9%) соответственно ($p < 0,05$)), по продолжительности госпитализации ($18,2 \pm 14,4$ и $19,4 \pm 16,2$ дня соответственно, $p < 0,05$). На основании результатов многомерного логистического регрессионного анализа с использованием метода прямого отбора с отношением правдоподобия были сделаны выводы, что независимыми факторами, предсказывающими повторную госпитализацию, являлись ТШХ при выписке, возраст и ФВ ЛЖ. Кроме того, авторы определили пороговое значение ТШХ, равное 390 метрам, которое можно использовать для прогнозирования вероятности повторной госпитализации пациентов.

Выводы о прогностическом значении ТШХ также были сделаны в исследовании I. Mappangara et al., проведенного с целью оценки расстояния, пройденного в ТШХ, как предиктора частоты повторной госпитализации у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [25]. В исследовании приняли участие 93 гемодинамически стабильных пациента с ФВ ЛЖ ниже 40%. По результатам ТШХ, проведенного за 1 день до выписки, выделили 3 дистанции: менее 200, 200–300 и более 300 метров. Затем пациентов наблюдали в течение 3 мес. и отслеживали в компьютерной системе мониторинга регистрации стационарных пациентов. Регистрировали повторную госпитализацию или повторную госпитализацию с тем же диагнозом в течение 30, 60 и 90 дней после предшествующей госпитализации. Данные о повторной госпитализации пациентов были разделены на 3 категории, а именно в сроки ≤ 30 , от 31 до 60 и > 60 дней. Наибольшее количество пациентов с повторными госпитализациями было в категории до 30 дней – 33 (35,5%), в то время как в промежутке 31–60 дней – 32 пациента (34,4%), больше 60 дней – 25 (26,9%). Авторами сделан вывод, что показатели, полученные в ходе ТШХ, являются предикторами повторной госпитализации в течение ≤ 30 дней. Пороговое значение для ТШХ при прогнозировании повторной госпитализации в течение ≤ 30 дней составило 183 метра.

Взаимосвязь между результатом ТШХ и повторной госпитализацией в течение 30 дней у пациентов с ХСН была показана также в исследовании N. McCabe et al. [26]. В исследование был включен 71 пациент со II и III ФК ХСН по NYHA, средний возраст – 56 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении. Перед выпиской исследуемым

проводили ТШХ. Среди участников исследования 14 пациентов были повторно госпитализированы, при этом отмечается, что они имели более низкое значение ТШХ по сравнению с другими пациентами. При этом чем выше был результат ТШХ, тем ниже был риск 30-дневной повторной госпитализации. Для определения взаимосвязи между результатами ТШХ и 30-дневной повторной госпитализацией использовался метод логистической регрессии. Определено, что на каждые дополнительные 30 метров шансы на 30-дневную повторную госпитализацию снижались на 16%.

Исследованием K. Wegrzynowska-Teodorczyk et al. подтверждено, что значение ТШХ является независимым предиктором смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с ХСН [27]. В исследовании приняли участие 243 пациента мужского пола старше 18 лет с ХСН в анамнезе 6 мес. или более, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, клинически стабильные (терапия ХСН не изменялась в течение одного месяца до включения в исследование). Время наблюдения составило 3 года. Учитывались лабораторные показатели: уровни NT-proBNP, гемоглобина, мочевой кислоты, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), С-реактивного белка. За 3 года наблюдения 44% пациентов умерли (107 из 243), а 69% потребовалась госпитализация по поводу декомпенсации ХСН. Умершие по сравнению с выжившими пациентами имели более высокий ФК ХСН по NYHA и более низкие показатели ФВ ЛЖ (26 ± 1 и $33 \pm 2\%$ соответственно, $p < 0,01$), СКФ (66,5 и 73,8 мл/мин/1,73 м² соответственно, $p = 0,02$), и гемоглобина (13,7 и 14,4 г/дл соответственно, $p = 0,004$). На основании проведенного анализа с использованием одномерных и многомерных регрессионных моделей, анализа пропорциональных рисков Кокса независимыми предикторами смертности у пациентов с ХСН в течение 3 лет явились следующие показатели: низкое значение ТШХ, высокий уровень NT-proBNP в плазме и высокий уровень мочевой кислоты. При этом многомерный анализ также показал, что более высокий риск смертности или госпитализации у пациентов с ХСН был предсказан при дистанции менее 468 метров по результатам ТШХ (относительный риск через 1 год составил 2,77, через 3 года – 1,71).

Исследование M. Tarek Alahdab et al. было проведено в США с целью выявления связи между результатом ТШХ и смертности от всех причин и повторной госпитализацией с ХСН у афроамериканцев [28]. Были использованы данные о 200 пациентах, находившихся под наблюдением в течение 40 мес. Среднее расстояние, пройденное в ТШХ, составило 213 метров. Из 200 пациентов, включенных в исследование, 59 пациентов умерло (29,8%), 114 (59,7%) были повторно госпитализированы в результате декомпенсации ХСН. При этом, для пациентов, прошедших дистанцию менее (или равную) 200 метров во время ТШХ, в отличие от пациентов, прошедших дистанцию более 200 метров, смертность была выше (41 против 19%, $p < 0,05$), а процент повторной госпитализации ниже (68 против 52%, $p < 0,05$). Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что пройденная дистанция менее (или равная) 200 метров в результате ТШХ является одним из предикторов смертности и повторной госпитализации у пациентов с ХСН.

Не менее обширное исследование, проведенное N.V.A. Kommuri et al. [29], также доказало прогностическую ценность ТШХ. Авторы убедились, что ТШХ является предиктором ранней повторной госпитализации в течение 30 дней у пациентов с ХСН. Среди 265 пациентов с подтвержденной ХСН, проходивших стационарное лечение, перед выпиской проведен ТШХ, по результатам которого выделены 2 дистанции: менее (или равная) 400 и более 400 метров. У пациентов с результатом ТШХ более 400 метров частота повторной госпитализации через 30 дней составила 15,9%, тогда как у пациентов с ТШХ менее (или равным) 400 метров – 30,3% ($p = 0,016$). У пациентов, которым потребовалась повторная госпитализация в течение 30 дней, среднее расстояние ТШХ составляло 301 метр, тогда как у пациентов, которым не потребовалась повторная госпитализация через 30 дней, – 338 метров ($p < 0,05$).

D.E. Forman et al. провели сравнение прогностической ценности ТШХ и кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ) у пациентов с ХСН, наблюдающихся у профильного специалиста амбулаторно [30]. При этом использовались данные исследования HF-ACTION, проведенного в 2009 г., целью которого была проверка эффективности и безопасности тренировок с физической нагрузкой у пациентов с ХСН. В исследовании принимали участие 2 100 пациентов. Протокол HF-ACTION включал ТШХ и КПНТ в рамках базовой оценки. Связь расстояния ТШХ с исходными характеристиками пациентов была суммирована с использованием медиан с межквартильным интервалом ТШХ по категориям различных исходных признаков. Нескорректированные коэффициенты корреляции Пирсона и скорректированные коэффициенты частной корреляции использовались для оценки связи между параметрами ТШХ и КПНТ (пиковое значение VO_2 и наклон VE/VO_2). Как в нескорректированной, так и в скорректированной моделях прогностическая информация, предоставляемая ТШХ, оцениваемая по индексу соответствия (Affinity Index), была аналогична таковой для пиковых значений максимального потребления кислорода (VO_{2max}) и отклонений отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа (V_E / V_{CO_2}), полученных с использованием КПНТ, даже когда пиковые значения VO_{2max} и отклонения V_E / V_{CO_2} оценивались в комбинации. Исследователями сделан вывод, что ТШХ и КПНТ показали одинаковую значимость в качестве однофакторных предикторов госпитализации / смертности у пациентов с ХСН.

Изучение прогностической ценности ТШХ с использованием телеакселерометрии у пациентов с ХСН проведено S. Prescher et al. [31]. Телеакселерометрия – это новый подход к мониторингу активности с использованием телемедицинской передачи данных, позволяющий проводить ТШХ в амбулаторных условиях. Пациентам предлагается возможность проведения простых серийных контрольных тестов дома дистанционно. В исследовании приняло участие 155 пациентов с ХСН, которые выполняли ТШХ дистанционно с применением телемедицинских технологий, на открытом воздухе, 1 раз в мес. в течение 15 мес. Данные с акселерометра автоматически передавались в Центр телемедицины через мобильную сеть после

завершения каждого 6-минутного сеанса ходьбы. В исследование включались пациенты согласно следующим критериям: II–III ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и по крайней мере 1 госпитализация в результате декомпенсации ХСН в течение 24 мес. до включения в исследование. Всего за время наблюдения зарегистрировано 13 случаев смерти, повторная госпитализация потребовалась 18 пациентам. Была использована ROC-кривая для определения наиболее надежного порогового значения расстояния ТШХ. У пациентов хотя бы с одним событием ($n = 31$) зарегистрирована меньшая дистанция по результатам ТШХ, чем у пациентов, у которых не было событий ($n = 124$) ($540,1 \pm 78,4$ против $601,8 \pm 76,7$ метра; $p < 0,001$). Также была получена статистически достоверная разница между 2 группами в дистанциях, достигнутых при исходных ТШХ ($353,2 \pm 82,4$ против $418,8 \pm 95,6$ метра; $p < 0,001$). Статистический анализ показал, что 495 метров можно считать статистически достоверным пороговым значением для прогнозирования риска смерти или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

ВЫВОДЫ

ТШХ, являясь достаточно хорошо изученным диагностическим методом, не теряет своей актуальности в наши дни. Методика проведения теста не требует затрат, дорогостоящего оборудования, участия узких специалистов, при этом хорошо переносится большинством пациентов и, как следствие, может широко применяться для определения прогноза, риска смерти / госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. При этом современные технологии позволяют упрощать процедуру его выполнения, в том числе осуществлять удаленно от медицинских учреждений. Сравнение результатов ТШХ с другими, более новыми и точными методами оценки физической активности, показывает сопоставимость получаемых при этом данных, что позволяет продолжить использование этого метода в исследовательских и клинических целях.



Поступила / Received 25.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2025

Принята в печать / Accepted 27.08.2025

Список литературы / References

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.
2. Li T, Jiang Y-L, Kang J, Song S, Du Q-F, Yi X-D. Prevalence and risk factors of frailty in older patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(12):2861–2871. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02587-5>.
3. Obokata M, Sorimachi H, Harada T, Kagami K, Saito Y, Ishii H. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Japan. *J Card Fail*. 2023;29(3):375–388. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.09.018>.
4. Савина АА, Фейгина СИ. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(2):1. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
5. Savina AA, Feygina SI. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. *Social Aspects of Population Health*. 2021;67(2):1. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
6. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020;8(8):574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.
7. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>.
8. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Akker MVD, Pottelbergh GV, Goderis G et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022972. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022972>.
9. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5).
10. McDowell K, Kondo T, Talebi A, Teh K, Bachus E, Boer RA et al. Prognostic Models for Mortality and Morbidity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2024;9(5):457–465. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.0284>.
11. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603–611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>.
12. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):377–381. <https://doi.org/10.1111/jep.12629>.
13. Дранкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Якимова ЮВ, Раковская ЮС. Методические рекомендации «стандартная операционная процедура «проведение углубленной диспансеризации граждан, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2022. 47 с. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2021/07/sop-pouglublennoj-dispanserizacii-dlya-uchenogo-soveta-ot-dekabrya-2022.pdf>.
14. Галевич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
15. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):251–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
16. Токмачев PE, Мухоморова MC, Будневский АВ, Токмачев EB, Овсянников ЕС. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):62–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
17. Tokmachev RE, Mukhortova MS, Budnevsky AV, Tokmachev EV, Ovsyannikov ES. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2018;17(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
18. Бубнова МГ, Персиянова-Дуброва АЛ. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2561. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2561>.
19. Bubnova MG, Persyanova-Dubrova AL. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(4):2561. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2561>.
20. Будневский АВ, Кравченко АЯ, Токмачев PE, Черник ТА, Токмачев EB, Летникова ЮБ. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;9(6):2460. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2460>.
21. Budnevsky AV, Kravchenko AY, Tokmachev RE, Chernik TA, Tokmachev EV, Letnikova YuB. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;9(6):2460. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2460>.
22. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Orn S, Slind EK, Gullestad L. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2904–2911. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12900>.
23. Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L et al. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):218–226. <https://doi.org/10.1002/ehf.1380>.
24. Matsumoto K, Xiao Y, Homma S, Thompson JLP, Buchsbaum R, Ito K et al. Prognostic impact of 6 min walk test distance in patients with systolic heart failure: insights from the WARCEF trial. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):819–828. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13068>.
25. Astolpho V, Barbosa R, Devens G, Louzada L, Lima P, Sylvestre R et al. Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure. *Preprints*. 2020;1(3):2020110185. <https://doi.org/10.20944/preprints202011.0185.v1>.
26. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(4):244–253. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.03.004>.
27. Mandi DG, Naibe DT, Bamouni J, Yameogo RA, Kambire Y, Koloko KJ et al. Long-Term Re-Admission after Hospital Discharge in Patients Admitted with Acute Heart Failure: The Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test Distance. *Open Acc Lib J*. 2018;5:e4841. <https://doi.org/10.4236/oalib.1104841>.

23. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int*. 2014;2014:505969. <https://doi.org/10.1155/2014/505969>.
24. Tabata M, Shimizu R, Kamekawa D, Kato M, Kamiya K, Akiyama A et al. Six-Minute Walk Distance Is an Independent Predictor of Hospital Readmission in Patients with Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 2014;55(4):331–336. <https://doi.org/10.1536/ihj.13-224>.
25. Mappangara I, Kabo P, Muzakir A, Zaenab D, Melda W, Asni M. Six-minute walking test distance predicts readmission in hospitalized heart failure patient in integrated cardiac centre, Makassar, Indonesia. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(12):4360–4364. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20205305>.
26. McCabe N, Butler J, Dunbar SB, Higgins M, Reilly C. Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization. *Heart Lung*. 2017;46(4):287–292. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.04.001>.
27. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Rudzińska E, Łazarczyk M, Nowakowska K, Banasiak W, Ponikowski P et al. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study. *J Physiother*. 2013;59(3):177–187. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70182-6](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70182-6).
28. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six-Minute Walk Test Predicts Long-Term All-Cause Mortality and Heart Failure Rehospitalization in African-American Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2009;15(2):130–135. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.006>.
29. Kommuri VA, Johnson ML, Koelling TM. Six-minute Walk Distance Predicts 30-Day Readmission in Hospitalized Heart Failure Patients. *Arch Med Res*. 2010;41(5):363–368. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.07.005>.
30. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653–2661. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1010>.
31. Prescher S, Schoebel C, Koehler K, Deckwart O, Wellge B, Honold M et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: A pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):21–26. <https://doi.org/10.1177/2047487316671438>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, А.В. Концевая, Р.Е. Токмачев, А.А. Натаров, А.Ю. Симион, М.С. Кострыкина
 Написание текста – А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, А.А. Натаров, М.С. Кострыкина
 Сбор и обработка материала – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, М.С. Кострыкина
 Обзор литературы – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, М.С. Кострыкина
 Редактирование – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, А.В. Концевая, Р.Е. Токмачев

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Kontsevaya, Roman E. Tokmachev, Aleksey A. Natarov, Aleksey Yu. Simion, Margarita S. Kostrykina
 Text development – Andrey Ya. Kravchenko, Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Aleksey A. Natarov, Margarita S. Kostrykina
 Collection and processing of material – Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Margarita S. Kostrykina
 Literature review – Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Margarita S. Kostrykina
 Editing – Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Kontsevaya, Roman E. Tokmachev

Информация об авторах:

Токмачев Роман Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; директор, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины; 394006, Россия, Воронеж, Московский проспект, д. 185а; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Будневский Андрей Валериевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, заслуженный изобретатель РФ, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Концевая Анна Васильевна, д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Кравченко Андрей Яковлевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Натаров Алексей Алексеевич, к.м.н., министр здравоохранения, Министерство здравоохранения Республики Крым; 295005, Россия, Республика Крым, Симферополь, пр. Кирова, д. 13; <https://orcid.org/0000-0002-2382-1851>; nataroffa@mail.ru
Симион Алексей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Кострыкина Маргарита Сергеевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0000-9335-4956>; margo.kostrykina02@mail.ru

Information about the authors:

Roman E. Tokmachev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Director, Research Institute of Experimental Biology and Medicine; 185a, Moskovsky Ave., Voronezh, 394006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Andrey V. Budnevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Research and Innovation, Honored Inventor of the Russian Federation, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Anna V. Kontsevaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Andrey Ya. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Aleksey A. Natarov, Cand. Sci. (Med.), Minister of Healthcare, Ministry of Health of the Crimea Republic; 13, Kirov Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2382-1851>; nataroffa@mail.ru
Aleksey Yu. Simion, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Faculty Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Margarita S. Kostrykina, Student, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9335-4956>; margo.kostrykina02@mail.ru

Анализ ведения больных острым коронарным синдромом с позиций клинических рекомендаций

О.А. Назарова^{1✉}, oanazarova@mail.ru, Р.Б. Орлов^{1,2}, С.А. Рачкова³, А.А. Балясная³, Ю.С. Сербина¹, А.В. Бурсиков¹, С.Е. Мясоедова¹

¹ Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

² Ивановская областная клиническая больница; 153040, Россия, Иваново, ул. Любимова, д. 1

³ Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22

Резюме

Введение. Для улучшения результатов лечения инфаркта миокарда (ИМ) проводится разносторонний анализ клинической практики.

Цель. Провести анализ выполнения клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в реальной практике на примере Регионального сосудистого центра (РСС) г. Иваново.

Материалы и методы. Проанализировано 330 случаев ведения пациентов с установленным диагнозом «острый ИМ», поступивших в РСС в течение одного года. Для формирования репрезентативной выборки включались пациенты с установленным диагнозом «острый ИМ», поступившие с 1-го по 10-е число каждого месяца. Оценивались временные параметры, клинико-инструментальные и лабораторные данные, интервенционное и медикаментозное лечение в стационаре.

Результаты. В структуре ОКС преобладал ОКСнСТ (70,9%). Среднее время от начала симптомов до обращения за скорой медицинской помощью составило 1,8 ч, при этом 81,0% пациентов обратились в первые 2 ч. Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе была выполнена в 10,3% случаев. Время от постановки диагноза до введения проводника при проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства при ОКСнСТ – $2,1 \pm 1,07$ ч; менее 90 мин – у 43% пациентов. Самой часто используемой схемой была комбинация минимальной дозы бисопролола 2,5 мг и периндоприла (1/4 дозы), которую получали больше половины больных (218 человек, 70,8%). В 95% случаев ИМнСТ с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ использовались бета-адреноблокаторы. При наличии показаний (ФВЛЖ $< 40\%$, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина был назначен 76,9% пациентов.

Заключение. Проведенный анализ показал соответствие объема и качества медицинской помощи пациентам с ОКС клиническим рекомендациям. Существенных отклонений от целевых временных и качественных показателей не выявлено.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реваскуляризация

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному врачу ОУЗ «Ивановская областная клиническая больница», к.м.н. Игорю Евгеньевичу Волкову за содействие и помощь в ведении Российского регистра острого инфаркта миокарда «РЕГИОН-ИМ». Данное исследование было проведено в рамках выполнения государственного задания для ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ по теме «Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации» (SLFW-2024-0022), номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР – 124031100012-3.

Для цитирования: Назарова ОА, Орлов РБ, Рачкова СА, Балясная АА, Сербина ЮС, Бурсиков АВ, Мясоедова СЕ. Анализ ведения больных острым коронарным синдромом с позиций клинических рекомендаций. *Медицинский совет*. 2025;19(16):52–60. <https://doi.org/10.21518/ms2025-418>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the management of patients with acute coronary syndrome from the standpoint of clinical guidelines

Olga A. Nazarova^{1✉}, oanazarova@mail.ru, Roman B. Orlov^{1,2}, Svetlana A. Rachkova³, Anna A. Balyasnaya³, Yuliya S. Serbina¹, Aleksandr V. Bursikov¹, Svetlana E. Myasoedova¹

¹ Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

² Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1, Lyubimov St., Ivanovo, 153040, Russia

³ Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Introduction. To improve myocardial infarction treatment outcomes, a comprehensive analysis of clinical practice is conducted.

Aim. To analyze the implementation of clinical recommendations for the management of patients with acute coronary syndrome (ACS) in real practice using the example of the Regional Vascular Center (RVC) in Ivanovo.

Materials and methods. We analyzed 330 cases of management of patients with an established diagnosis of acute myocardial infarction, admitted to the RVC in one year. To form a representative sample, patients with an established diagnosis of acute myocardial infarction admitted from the 1st to the 10th of each month were included. The time parameters, clinical, instrumental and laboratory data, interventional and drug treatment in the hospital were assessed.

Results. In the structure of ACS, ST-ACS was predominant (70.9%). The average time from the onset of symptoms to calling for emergency medical care was 1.8 hours, with 81.0% seeking emergency medical care within the first 2 hours. Thrombolytic therapy at the prehospital stage was performed in 10.3% of cases. The time from diagnosis to guidewire insertion during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment acute coronary syndrome was 2.1 ± 1.07 hours; less than 90 minutes in 43% of patients. The most commonly used regimen was a combination of a minimum dose of bisoprolol 2.5 mg and perindopril (1/4 dose), which was administered to more than half of patients (218 patients, 70.8%). Beta-blockers were used in 95% of STEMI cases with a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$. If indicated (LVEF $< 40\%$, heart failure, hypertension, chronic kidney disease, diabetes mellitus), an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker was prescribed in 76.9% of patients.

Conclusion. The analysis demonstrated that the scope and quality of medical care for patients with ACS corresponds to clinical guidelines. No significant deviations from target time and quality indicators were found.

Keywords: cardiovascular diseases, coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, thrombolytic therapy, revascularization

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to the chief physician of the Ivanovo Regional Clinical Hospital, PhD Igor E. Volkov, for his assistance and support in maintaining the Russian registry of acute myocardial infarction REGION-IM. This study was conducted within the framework of the state assignment for the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, on the topic "Remote Cardiac Monitoring in Medical Rehabilitation" (SLFW-2024-0022), state registration number in the Unified State Register of Scientific and Technical Work – 124031100012-3.

For citation: Nazarova OA, Orlov RB, Rachkova SA, Balyasnaya AA, Serbina YuS, Bursikov AV, Myasoedova SE. Analysis of the management of patients with acute coronary syndrome from the standpoint of clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-418>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная медицинская помощь больным острым коронарным синдромом (ОКС) остается одной из актуальнейших проблем сегодняшнего дня. В настоящее время выстроенная кардиологическая служба, четко регламентированные порядки оказания медицинской помощи при ОКС, наличие подробных клинических рекомендаций по ведению больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [1, 2] – основа для эффективного оказания медицинской помощи данному контингенту больных. Однако при реализации руководящих положений, как обычно, возникают вопросы и проблемы в организации помощи, которые недостаточно отражены в литературе. Подобную информацию можно получить при анализе баз данных, специально спланированных под эту задачу [3, 4].

В последние десятилетия были предложены различные алгоритмы стратификации риска при инфаркте миокарда (ИМ) [5], сформирован ряд регистров и баз, предоставляющих сведения о больных острым ИМ (ОИМ). Тенденции в ведении больных ИМ в США, включая применение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и особенности медикаментозного лечения, были проанализированы на основе данных Национального регистра пациентов с болями в груди, связанных с ИМ (National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-MI Registry) [6, 7], а также Национального реестра сердечно-сосудистых данных (National Cardiovascular Data Registry) [8, 9].

Отмечена тенденция к снижению числа неблагоприятных исходов при ОКСбпST, но не при ОКСпST [10].

В Российской Федерации проведено проспективное исследование – регистр «РЕКОРД-3» (2015 г.), с отслеживанием амбулаторного этапа лечения ИМ [11], а также реализован крупный международный проект «International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]», нацеленный на поиск способов снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12]. Достоинством этих исследований является уточнение прогноза пациентов, а также получение данных, как правило, о частоте наиболее важных диагностических и лечебных процедур, прежде всего о тромболитической терапии (ТЛТ), экстренной коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ.

Однако не менее важной проблемой является изучение качества медицинской помощи при ИМ, включая госпитальный этап. Для этого необходимо подробное описание всего процесса лечения, анализ своевременности и эффективности диагностики и лечения, в частности в условиях стационара [13, 14]. Подобная информация может быть получена при использовании базы крупного регистра при условии дополнения ее деталями, доступными в медицинской организации, участвующей в ведении регистра [15]. Изучение реальной практики дает ценную информацию для выявления существующих проблем и ограничений.

Цель настоящего исследования – провести анализ выполнения клинических рекомендаций по ведению больных ОКС в реальной практике на примере Регионального сосудистого центра (РЦС) г. Иваново.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РСК г. Иваново на базе ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» принимает всех пациентов с ОКСпСТ и пациентов высокого риска с ОКСбпСТ из прикреплённой части территории Ивановской области (прикреплённое население 15 районов общей численностью 653 тыс. человек).

РСК (кардиологическая часть) включает в себя кардиологическое отделение для больных ОКС с палатой интенсивной терапии (40 коек), палату реанимации и интенсивной терапии (8 коек), отделение интервенционных методов диагностики и лечения.

Для выполнения данного анализа использованы данные о пациентах, включённых в Российский регистр ОИМ (РЕГИОН-ИМ) [3]. В регистр включались все пациенты с установленным диагнозом ОИМ, поступившие с 1-го по 10-е число каждого месяца. В данный анализ вошли сведения о пациентах, включённых в регистр за 12 мес. в период с 1 марта 2022 г. по 30 марта 2023 г., когда уже были отменены ограничения, связанные с COVID-19.

Критерии включения в регистр: установленный диагноз ОИМ (I21 по МКБ-10) на основании критериев Четвёртого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (2018 г.).

В анализ включено 330 больных с установленным диагнозом ОИМ (I21 по МКБ-10). В регистр вносились демографические и клиничко-анамнестические данные, сведения о догоспитальном этапе оказания помощи – время возникновения первых симптомов, первого контакта с медицинским персоналом, неотложная помощь, ТЛТ, маршрутизация; данные стационарного этапа – состояние больного при поступлении, результаты лабораторных исследований (включая маркеры некроза миокарда), результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), КАГ и ЧКВ, лекарственной терапии в стационаре. Дополнительно в данном исследовании, в соответствии с критериями качества медицинской помощи при ОКСпСТ, учитывали ряд расчётных и качественных параметров, отражающих детали оказания медицинской помощи при ОКС.

● **Таблица 1.** Социально-демографические характеристики включённых пациентов (n = 330)

● **Table 1.** Socio-demographic characteristics of included patients (n = 330)

Параметр		Абс.	В %
Пол	• Мужчины	189	57,3
	• Женщины	141	42,7
Возраст	• ≤40 лет	6	0,2
	• 41–55 лет	50	15,1
	• 56–65 лет	88	26,5
	• ≥66 лет	186	58,2
	• в т. ч. ≥75 лет	86	26,1
Социальное положение	• Работающие	78	23,6
	• Пенсионеры	187	56,6
	• Не работают	14	4,2
	• Инвалидность	50	15,2

Исследование было наблюдательным, проспективным.

При проведении заявленного анализа руководствовались критериями качества оказания медицинской помощи, изложенными в клинических рекомендациях по ОКСпСТ [1].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 24. Полученные данные (анамнестические, клинические, лабораторные) обработаны методами описательной и вариационной статистики. Для количественных показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или медиану и интерквартильный интервал (Me [25%; 75%]).

Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события (в %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика включённых пациентов

Всего за 12 мес. в исследование включено 330 человек: 189 мужчин и 141 женщина. Социально-демографические характеристики включённых больных на момент поступления представлены в *табл. 1*.

Преобладали пациенты в возрасте 66 лет и старше (26,1% всех больных – лица старше 75 лет). Значительная часть пациентов была моложе 55 лет. Работающие составили 23,6%, 15,2% включённых больных имели инвалидность.

В *табл. 2* приведена клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование.

Большая часть пациентов имела в анамнезе артериальную гипертензию, приблизительно каждый четвёртый – стенокардию напряжения и/или сахарный диабет 2-го типа.

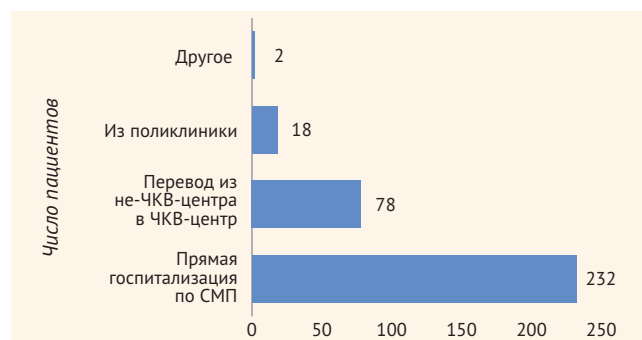
● **Таблица 2.** Характеристика сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии у пациентов с острым коронарным синдромом

● **Table 2.** Characteristics of cardiovascular and concomitant pathology in patients with acute coronary syndrome

Заболевание	Абс.	В %
Артериальная гипертензия	274	83,0
Инфаркт миокарда в анамнезе, в т. ч. давностью менее 1 года	69 15	20,9 4,5
ЧКВ в анамнезе, в т. ч. в течение предшествующего года	49 6	14,8 1,8
АКШ в анамнезе	–	–
Стенокардия напряжения в анамнезе	81	24,5
ХСН в анамнезе	41	12,4
ОНМК в анамнезе, в т. ч. в течение предшествующего года	44 9	13,3 2,7
Сахарный диабет 2-го типа	73	22,1
Фибрилляция предсердий, в т. ч. пароксизмальная форма	47 19	14,1 5,6
постоянная форма	28	8,5
Курение на момент поступления в стационар	150	45,5

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

- **Рисунок 1.** Каналы госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом в Региональный сосудистый центр г. Иваново
- **Figure 1.** Channels for hospitalization of patients with acute coronary syndrome to the Regional Vascular Center of Ivanovo



Значительная часть пациентов (20,9%) имела в анамнезе ИМ, 14,8% – ЧКВ, приблизительно столько же больных – фибрилляцию предсердий, ХСН или мозговой инсульт в анамнезе. Таким образом, приведенная характеристика включенных пациентов в целом соответствует таковой у контингента пациентов в подобных исследованиях.

Характеристика догоспитального этапа медицинской помощи при остром коронарном синдроме

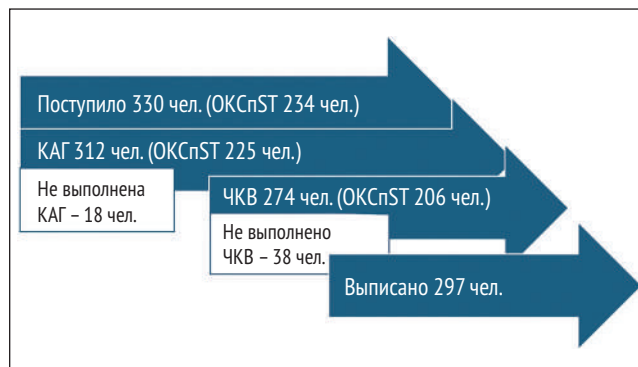
Из общего числа поступивших в отделение 70,3% (232 человека) были доставлены бригадой скорой медицинской помощи (СМП) непосредственно в отделение для больных ОКС РСЦ (рис. 1). Среди них было 196 человек с диагнозом ОКСнСТ. Таким образом, 83,8% больных ОКСнСТ, поступивших в кардиологическое отделение РСЦ, были доставлены по СМП из дома сразу в «инвазивный стационар». Часть пациентов (18 человек) обратилась в поликлинику в связи с перенесенным в предшествующие часы эпизодом выраженных болей и была госпитализирована в отделение после обнаружения на ЭКГ признаков ОКСнСТ. Пациенты, у которых на догоспитальном этапе был установлен диагноз ОКСбпСТ (78 человек, 23,6% от числа поступивших), первоначально доставлялись в первичные сосудистые отделения («неинвазивные стационары»). В связи с этим оценить объем и характер неотложной помощи в рамках данного исследования не представляется возможным. В последующем эти пациенты переводились в РСЦ в течение первых суток; поводом для перевода было установление высокого риска осложнений по шкале GRACE [2].

У пациентов, вызвавших СМП, медиана времени от начала симптомов до первого обращения за медицинской помощью составила 1,80 ч (95% ДИ: 1,49; 2,10). При этом обратились за помощью в пределах первого часа после возникновения болевого синдрома 135 человек (58,2% поступивших по СМП), в пределах первых 2 ч – 188 (81,0%).

Первая ЭКГ была зарегистрирована догоспитально в 302 случаях (91,5%). При вызове СМП ЭКГ выполнялась в течение первых 10 мин. У 282 больных на первой ЭКГ регистрировались характерные изменения, у 48 пациентов они отсутствовали.

На этапе СМП при установлении диагноза ОКС первая помощь была оказана во всех случаях в соответствии

- **Рисунок 2.** Динамика числа пациентов на госпитальном этапе лечения инфаркта миокарда
- **Figure 2.** The dynamics of the number of patients at the hospital stage of treatment of myocardial infarction



со стандартами оказания медицинской помощи: клопидогрел 300 мг (у пациентов старше 75 лет – 75 мг) и ацетилсалициловая кислота 250 мг перорально, гепарин 4–5 тыс. ЕД внутривенно струйно (доза 5 тыс. ЕД была использована в 13 случаях).

ТЛТ на догоспитальном этапе была выполнена у 24 из 234 пациентов с ОКСнСТ (10,3%). Начало ТЛТ, согласно данным медицинской документации, – в течение 10 мин после проведения первой ЭКГ. Относительно низкая частота тромболиза обусловлена принципами маршрутизации в регионе, связанными с короткими, как правило, сроками доставки больных в РСЦ и стремлением выполнить первичное ЧКВ. Чаще использовали фортелизин (10 случаев) или тенектеплазу (13 человек), пуролаза была использована в 1 случае. В 22 случаях ТЛТ сопровождалась введением гепарина, у 2 больных – эноксапарина. Побочных эффектов не зарегистрировано. В 5 из 22 случаев ТЛТ оценена врачом как неэффективная.

Таким образом, на этапе СМП соблюдены все требования действовавших на тот момент стандартов СМП при ОКС.

Характеристика госпитального этапа лечения инфаркта миокарда

В стационар больные поступали чаще всего по СМП (70,3%) и из первичных сосудистых центров (не-ЧКВ-центров) – 23,6%; 18 из 330 человек были доставлены непосредственно из поликлиники (рис. 1).

Временные параметры проведения осмотра врачом (не позднее 5 мин от поступления) и записи ЭКГ (в пределах 10 мин после поступления) были соблюдены во всех случаях.

Недостаточность кровообращения, соответствующая критериям KILLIP I, отмечалась у 286 пациентов (86,7%), степени II – у 15 (4,5%), III–IV – у 29 больных (8,8%).

После доставки в РСЦ сразу в рентгенооперационную были направлены 233 человека (70,6%), в отделение реанимации и интенсивной терапии – 61 больной (18,5%), в общую палату – 31 пациент. В приемном отделении умерло 5 человек. Движение групп больных по основным диагностическим и лечебным этапам отражено на рис. 2.

Экстренная КАГ выполнена у 312 пациентов (табл. 3). Из 234 больных ОКСнСТ экстренная КАГ выполнена у 225 (95,2%). Среди причин невыполнения КАГ доминирует отказ

пациентов (преимущественно старческого возраста) (7 человек), терминальное состояние больных (5 человек умерло в ранние сроки после поступления). У 6 человек не было установлено показаний для проведения экстренной КАГ.

По результатам КАГ ЧКВ выполнялось в 274 случаях.

У 18 больных не выявлено показаний к проведению ЧКВ. У 8 больных по результатам КАГ установлены показания для планового коронарного шунтирования. В 2 случаях выполнение ЧКВ при имеющейся коронарной ситуации было признано нецелесообразным. Попытка стентирования не удалась по техническим причинам в 4 случаях. У 3 пациентов развились опасные нарушения ритма (фибрилляция желудочков или асистолия), послужившие основанием для отказа от дальнейших попыток.

Время от постановки диагноза до введения проводника в инфаркт-связанную артерию при проведении первичного ЧКВ при ОКСнСТ – $2,1 \pm 1,07$ ч; оно составило менее 90 мин у 81 человека (43% от числа пациентов с ОКСнСТ, доставленных по СМП и которым выполнено ЧКВ).

В подавляющем большинстве случаев доступ при КАГ/ЧКВ осуществлялся через лучевую артерию, за исключением 3 случаев с невозможностью этого доступа из-за выраженного склерозирования сосудов верхних конечностей.

Объем лабораторного и инструментального обследования в стационаре представлен в табл. 4.

Уровень тропонина определяется рутинно всем пациентам при поступлении в стационар. Повторно тропонин определялся у 218 пациентов, однократно – в 103 случаях.

ЭКГ-контроль за время госпитализации проводился всем пациентам своевременно и с достаточной частотой. Это положение не вызывало каких-либо организационных препятствий, ЭКГ оценивалась своевременно.

ЭхоКГ выполнена в 317 случаях. Не выполнена у 13 человек, из которых в течение первых суток умерли 12, один переведен в инфекционное отделение в связи с COVID-19. ЭхоКГ чаще проводилась в течение первых 24 ч. Во всех случаях исследование выполнялось после ЧКВ в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии. Такой подход в основном обусловлен организационными причинами и позволяет обеспечить выполнение стандарта, однако часто требует повторного исследования, т. к. в первые сутки фракция выброса (ФВ) оказывается сниженной. Среди тех, кому проводили ЭхоКГ, снижение ФВ (no Simpson) менее 40% выявлено у 53 человек, 40–45% – у 88, >45% – у 176. ФВЛЖ в среднем составила $46,0 \pm 7,1\%$. Пациенты с ФВ < 50% – 141 человек – нуждались в повторном ЭхоКГ-исследовании перед выпиской. Однако повторная ЭхоКГ чаще не проводилась. Из них 88 человек направлены на реабилитацию, где им выполнялась повторная ЭхоКГ.

Медикаментозная терапия инфаркта миокарда на госпитальном этапе

Выполнен анализ медикаментозной терапии на госпитальном этапе у 308 человек. Схема лечения ИМ в остром периоде включала назначение двойной дезагрегантной терапии во всех случаях. Применялась ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки и блокатор P2Y₁₂ – клопидогрел 75 мг в сутки или тикагрелор 180 мг в сутки. Выбор

● **Таблица 3.** Динамика числа пациентов в ходе выполнения интервенционных диагностических и лечебных вмешательств

● **Table 3.** Dynamics of the number of patients during interventional diagnostic and therapeutic procedures

Тип ОКС	Поступили	Выполнена КАГ	Выполнено ЧКВ
ОКСнСТ	234	225 (95,2%)	206 (88,0%)
ОКСбнСТ	96	87 (90,6%)	68 (70,8%)
Всего	330	312 (94,5%)	274 (83,0%)

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; КАГ – коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

● **Таблица 4.** Основные диагностические мероприятия на госпитальном этапе лечения инфаркта миокарда

● **Table 4.** Main diagnostic measures at the hospital stage of myocardial infarction treatment

Параметр	Число больных (n = 330)	
	Абс.	В %
Исследование уровня тропонинов I, T в крови, из них	321	97,3
• в динамике	218	
• однократно	103	
• не выполнялось (умерли до исследования)	9	
ЭхоКГ	317	96,1
• в первые сутки госпитализации	247	
• после 24 ч	70	
• не выполнена	13	
Фракция выброса (no Simpson) при первом исследовании (n = 317)		
• менее 40%	53	16,8
• 40–45%	88	27,7
• выше 45%	176	55,5

препарата (при отсутствии особых показаний, например, необходимости длительного применения антикоагулянтов) в большей степени определялся его наличием в отделении, при этом предпочтение отдавалось тикагрелору.

Во всех случаях проведения ЧКВ использовался эндокаптарин до и после процедуры. Пациентам, которым не выполнялось ЧКВ, проводили антикоагулянтную терапию в течение 5–7 дней. В составе стандартной схемы медикаментозной терапии в подавляющем большинстве случаев назначался бисопролол. Другие бета-адреноблокаторы – метопролол, карведилол – были назначены только 3 пациентам, исходя из их личных предпочтений. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в адекватной дозе (преимущественно периндоприл 2–4 мг) или блокаторы рецепторов ангиотензина использовались у 237 из 308 пациентов (76,9%), из них сартаны (валсартан) получали 24 больных в связи с ранее зарегистрированными побочными эффектами на прием ингибиторов АПФ. Остальные пациенты не получали блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в связи с низким артериальным давлением. Самой часто используемой схемой была комбинация минимальной дозы бисопролола 2,5 мг и периндоприла (1/4 дозы), которую получали больше половины больных (218 человек, 70,8%).

● **Таблица 5.** Основные лечебные мероприятия на госпитальном этапе лечения инфаркта миокарда
 ● **Table 5.** Main treatment measures at the hospital stage of myocardial infarction treatment

Параметр	Число больных (n = 308)	
	Абс.	В %
У пациентов, не имеющих показаний к длительному применению антикоагулянтов, использовалась двойная антитромбоцитарная терапия: • сочетание АСК с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов (клопидогрел) • сочетание АСК с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов (тикагрелор)	195 113	63,3 36,7
У пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов (n = 42) использовалось сочетание перорального антикоагулянта с антиагрегантами: • два дезагреганта • один дезагрегант	38 34 4	90,5
Использован бета-адреноблокатор у пациентов с ИМнСТ и ФВЛЖ ≤ 40% (n = 40)	38	95
Использован ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина у пациентов с ФВЛЖ < 40%, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, сахарным диабетом	237	76,9

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота; ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Спиронолактон был назначен в стационаре 126 (40,9%) больным. Учитывая число больных с ФВ ≤ 40% (53 человека), частота назначения верошпирона кажется необоснованно высокой, что послужило основанием для введения особого контроля за обоснованностью назначения данного препарата. В дальнейшем принятие решения о продолжении или отмене терапии спиронолактоном осуществлялось амбулаторным врачом.

Частота использования специальных схем терапии у отдельных категорий больных представлена в *табл. 5*.

Всем пациентам с первого дня назначался омега-3 жирные кислоты 20 мг в сутки. Все пациенты получали аторвастатин 80 мг в сутки независимо от возраста; доза аторвастатина была уменьшена до 40 мг у 2 пациентов в связи с исходно повышенным уровнем трансаминаз.

Таким образом, пациенты получали двойную дезагрегантную терапию с преобладанием клопидогрела. При наличии показаний к длительному назначению пероральных антикоагулянтов 90,5% получали дополнительно антиагрегант. Частота назначения бета-адреноблокаторов составила 95,2%, ингибиторов АПФ – 77,2%.

Осложнения ОИМ во время госпитализации зарегистрированы в 102 случаях, в том числе кардиогенный шок – у 2 пациентов, кровотечения – у 2, левожелудочковая недостаточность / отек легких – у 2. Преобладали нарушения ритма и проводимости – у 83 больных, в том числе фибрилляция желудочков – у 2 человек, пароксизм фибрилляции предсердий в острейшем периоде – у 37. Рецидив ИМ зарегистрирован у 5 пациентов.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $7,5 \pm 1,9$ дня. Большинство пациентов (229 человек) находились в стационаре в течение 5–10 дней, 13 человек – 12 и более дней. Умерло в стационаре 33 человека (10,0% от числа поступивших).

Выписано 297 человек. Из них 124 пациента (41,8% выписавшихся) направлены в отделения реабилитации (стационарное или амбулаторное), 166 человек выписаны домой (причины – отказ пациентов от пребывания в стационаре, семейные проблемы, явления

респираторной инфекции и др.), 7 человек переведены в другие отделения или больницы (6 – с новой коронавирусной инфекцией, 1 – в хирургическое отделение).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен анализ основных клинических характеристик пациентов с ИМ, а также временных и количественных параметров оказания им медицинской помощи в РСЦ типичного города РФ со средним по численности населением. Набор больных, осуществлявшийся в рамках многоцентрового наблюдательного исследования «РЕ-ГИОН-ИМ», обеспечил репрезентативность выборки [11]. Важным достоинством выбранного для анализа временного периода является тот факт, что к этому времени были сняты ограничения и дополнительные условия, действовавшие в период COVID-19.

В целом полученные результаты – клинико-инструментальные характеристики больных, объем медицинской помощи, исходы госпитализации – соответствуют результатам аналогичных исследований [9–12].

В данном исследовании удалось провести более детальный анализ ряда показателей, указанных в клинических рекомендациях в качестве целевых. Так, анализ времени поступления пациентов в стационар по линии СМП дает уверенность, что в случае обращения пациента в СМП последующая тактика является четко отработанной и эффективной [16, 17]. Не выявлено случаев необоснованного отказа пациентам в выполнении реперфузионных процедур, что соответствует данным других авторов [18, 19]. По результатам нашего исследования, реперфузионное вмешательство выполнялось своевременно и в соответствии с клиническими рекомендациями.

При проведении антитромботической терапии на разных этапах оказания медицинской помощи отмечено использование у одного и того же больного различных антикоагулянтов (гепарин на этапе СМП, эноксапарин в условиях РСЦ) и дезагрегантов (клопидогрел на этапе СМП, тикагрелор в РСЦ). Такая практика являлась

типичной на момент исследования. Данный вопрос привлекает внимание [20]; он был подробно рассмотрен в работе по материалам исследования «РЕГИОН-ИМ» [4]. В настоящее время проблема преемственности решается путем начала антитромботической терапии не на этапе СМП, а уже после доставки больного в специализированный стационар (за исключением случаев ТЛТ).

Выявлены отдельные организационные проблемы при оказании помощи в сосудистом отделении. Установлено, что ЭхоКГ-исследование выполняется в обязательном порядке в течение первых суток пребывания в стационаре, как правило, в палате реанимации и интенсивной терапии после проведения КАГ/ЧКВ, что соответствует общепринятым подходам [21]. Такая практика может быть изменена в случае необходимости экстренного проведения ЭхоКГ для решения вопроса о тактике ведения пациента [22]. Однако данный организационный подход доминирует и определяется техническими ограничениями – недостатком персонала (врачей функциональной диагностики), удаленным расположением отделения функциональной диагностики от отделения для лечения больных ОИМ в условиях многопрофильной больницы. Недостаток врачебных ресурсов не позволяет рутинно выполнять ЭхоКГ перед выпиской. Данное исследование выполняется повторно, как правило, тем пациентам, у кого при первом исследовании ФВЛЖ оказалась значительно сниженной, или же в случае диагностических поисков и т. д. Такая тактика представляется клинически и экономически обоснованной в реальной практике.

Анализируя состав назначаемой медикаментозной терапии, следует отметить абсолютное следование рекомендациям по назначению двойной дезагрегантной терапии, а также препаратов других групп всем без исключения больным при выписке [23, 24]. Последующее ведение пациентов,

выбор медикаментозной терапии и ее соответствие клиническим рекомендациям являются задачей амбулаторного звена [25], включая участковую службу, с учетом доли пациентов, направляемых под дальнейшее наблюдение терапевта. Данный аспект представляет дополнительную задачу для анализа, поскольку назначенная массивная терапия требует динамического наблюдения за пациентом и возможной коррективы на последующих этапах [26, 27].

В исследовании была прослежена дальнейшая маршрутизация пациентов, выписавшихся из сосудистого центра. Значительная часть из них имеет достаточный реабилитационный потенциал и, при согласии пациента, направляется на соответствующий этап реабилитации (41,8% пациентов). Вероятно, при сопоставлении этих данных с числом пациентов, поступивших в реабилитационные отделения, будет выявлено несоответствие, но задача сосудистого отделения по направлению пациентов на реабилитацию представляется выполненной. Эффективность последующей кардиореабилитации больных, перенесших ОИМ, активно изучается [28–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом проведенный анализ свидетельствует о качественном ведении пациентов с ОКС в условиях специализированного отделения РЦ. Подавляющая часть больных получила своевременную, качественную и эффективную медицинскую помощь. Отмеченные нюансы в оказании помощи не носят принципиального характера и, возможно, могут быть уточнены по результатам анализа практики отделений.



Поступила / Received 21.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2025
Принята в печать / Accepted 04.09.2025

Список литературы / References

1. Аверков ОВ, Дупляков ДВ, Гиляров МЮ, Новикова НА, Шахнович РМ, Яковлев АН и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. М.; 2020. 157 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf.
2. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеищев ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. М.; 2020. 109 с. Режим доступа: https://disuria.ru/_ld/10/1017_kr200KSbpSTmz.pdf.
3. Бойцов СА, Шахнович РМ, Эрлих АД, Терещенко СН, Кукава НГ, Рытова ЮК и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский регистр Острого Инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41–51. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1595>. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlich AD, Tereshchenko SN, Kukava NG, Rytova YK et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1595>.
4. Бойцов СА, Шахнович РМ, Терещенко СН, Эрлих АД, Кукава НГ, Певзнер ДВ, Рытова ЮК. Особенности терапии ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(9):44–53. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.9.n2278>. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, Erlich AD, Kukava NG, Pevsner DV, Rytova YK. Features of antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. Kardiologiya. 2022;62(9):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.9.n2278>.
5. Муромкина АВ, Солнышков СК. Современные алгоритмы стратификации риска при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Вестник Ивановской медицинской академии. 2023;28(2):31–40. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/84/publications/1387>. Muromkina AV, Solnyshkov SK. Current algorithms of risk stratification in acute coronary syndrome without ST segment elevation. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2023;28(2):31–40. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/84/publications/1387>.
6. Gandhi S, Garratt KN, Li S, Wang TY, Bhatt DL, Davis LL et al. Ten-Year Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes in Myocardial Infarction From National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-MI Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15(1):e008112. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008112>.
7. Kontos MC, Gandhi S, Garrett KN, Davis LL, Anderson C, Wang TY, Bhatt DL. The NCDR's Chest Pain Myocardial Infarction Registry: 15 Years of Myocardial Infarction Quality Improvement. JACC Adv. 2023;2(10):100712. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2023.100712>.
8. Baloch F, Arshad A, Sethi SM, Tai JM. Acute myocardial infarction from a lower-middle income country – A comprehensive report on performance measures and quality metrics using National Cardiovascular Data Registry. PLoS ONE. 2023;18(11):e0294396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294396>.
9. Agasthi P, Chao CJ, Wang P, Yang EH, Arsanjani R. National Cardiovascular Data Registry Model Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. Cardiology. 2021;146(3):311–314. <https://doi.org/10.1159/000512419>.
10. Lu YY, Lee CH, Chen CC, Chen DY, Ho MY, Yeh JK et al. Comparison of long-term outcomes of complete vs. incomplete revascularization in elderly patients (≥75 years) with acute coronary syndrome and multi-vessel disease undergoing percutaneous coronary intervention. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1037392. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1037392>.

11. Эрлих АД, Грацианский НА. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vxclcd>.
Erlich AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes «RECORD-3». Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vxclcd>.
12. Концевая АВ, Бейтс К, Горячкин ЕА, Боброва Н, Сыромятникова ЛИ, Попова ЮВ и др. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(4):474–487. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487>.
Kontsevaia AV, Bates K, Goryachkin EA, Bobrova N, Syromiatnikova LI, Popova YV et al. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):474–487. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487>.
13. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03231-w>.
14. Диль СВ, Демьянов СВ, Рябов ВВ, Попов СВ. Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):2984. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2984>.
Dil SV, Demyanov SV, Ryabov VV, Popov SV. Health care quality and changes in the clinical characteristics of patients with non ST elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center during the COVID 19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(2):2984. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2984>.
15. Фитилёв СБ, Возжаев АВ, Шкребнёва ИИ, Ключев ДА, Саакова ЛН, Оваева АО. Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) как инструмент для нового уровня понимания и диагностики приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы. *Качественная клиническая практика*. 2024;2(2):16–32. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-16-32>.
Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Saakova LN, Ovaeva AO. Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2024;2(2):16–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-16-32>.
16. Егорова ИС, Везикова НН. Особенности ведения пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике по данным 15-летнего регистра. *CardioSomatika*. 2024;15(4):320–328. <https://doi.org/10.17816/CS630570>.
Egorova IS, Vezikova NN. Real-world treatment patterns of patients with acute coronary syndrome based on 15-year data. *Cardiosomatics*. 2024;15(4):320–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CS630570>.
17. Комаров АП. Роль сокращения временного интервала от момента поступления в стационар до начала интервенционного лечения в снижении внутрибольничной смертности среди пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2-2):64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dxpxda>.
Komarov AP. The role of reducing the time interval from admission to hospital to the start of interventional treatment in reducing in-hospital mortality among patients with acute transmural myocardial infarction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2-2):64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/dxpxda>.
18. Олейников ВЭ, Шахнович РМ, Яковлев АН, Рабинович РМ, Авдеева ИВ. Перспективы фармако-инвазивной стратегии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6290. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6290>.
Oleynikov VE, Shakhnovich RM, Yakovlev AN, Rabinovich RM, Avdeeva IV. Prospects for a pharmacoinvasive strategy in ST-elevation myocardial infarction in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6290. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6290>.
19. Kumar K, Singh N, Jaggi AS, Maslov L. Clinical Applicability of Conditioning Techniques in Ischemia-Reperfusion Injury: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(3):306–318. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999200817170619>.
20. Toyota T, Watanabe H, Kim K, Furukawa Y, Kimura T. Antithrombotic Therapy for Acute Coronary Syndrome. *J Neuroendovasc Ther*. 2025;19(16):2024-0102. <https://doi.org/10.5797/jnet.ra.2024-0102>.
21. Хастиева ДР, Тарасова НА, Валеева ИХ, Хасанов НР. Систолическая функция левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда и дефицитом железа на фоне коррекции препаратами железа. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(6):879–886. <https://doi.org/10.17816/KMJ634980>.
Khastieva DR, Tarasova NA, Valeeva IK, Khasanov NR. Left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction and iron deficiency during correction with iron supplements. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(6):879–886. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ634980>.
22. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med*. 2015;63(7):844–855. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000232>.
23. Saven H, Zhong L, McFarlane IM. Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. *Cureus*. 2022;14(2):e21885. <https://doi.org/10.7759/cureus.21885>.
24. Несова АК, Рябов ВВ. Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5623. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5623>.
Nesova AK, Ryabov VV. Paradoxes of non-ST-segment elevation acute coronary in real-life clinical practice settings. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5623. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5623>.
25. Концевая АВ, Веретенникова АВ, Розанов ВБ, Худяков МБ, Драпкина ОМ. Особенности амбулаторного ведения больных, перенесших инфаркт миокарда, в течение первого года: данные российского многоцентрового исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5004. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>.
Kontsevaia AV, Veretennikova AV, Rozanov VB, Khudyakov MB, Drapkina OM. Characteristics of a 1-year outpatient management of patients after myocardial infarction: data from a Russian multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5004. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>.
26. Калайджян ЭП, Кутишенко НП, Лукина ЮВ, Сичинава ДП, Марцевич СЮ, Драпкина ОМ. Амбулаторное наблюдение больных инфарктом миокарда с ранними нарушениями углеводного обмена. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(3):4222. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4222>.
Kalaidzhyan EP, Kutishenko NP, Lukina YuV, Sichinava DP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Outpatient follow-up of patients with myocardial infarction and early carbohydrate metabolism disorders. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2025;24(3):4222. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4222>.
27. Калайджян ЭП, Кутишенко НП, Лукина ЮВ, Сичинава ДП, Марцевич СЮ, Драпкина ОМ. Изучение приверженности к лекарственной терапии на этапе амбулаторного наблюдения у больных острым инфарктом миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(1):50–57. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-02-04>.
Kalaydzhyan EP, Kutishenko NP, Lukina YuV, Sichinava DP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Study of Adherence to Drug Therapy at the Stage of Outpatient Follow-up in Patients with Acute Myocardial Infarction (Data from the PROFIL-IM Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-02-04>.
28. Чистякова ЮВ, Мишина ИЕ, Довгалик ЮВ, Васильева НВ, Калачева АИ. Контроль факторов сердечно-сосудистого риска, физической активности и приверженности лечению у больных, перенесших острый коронарный синдром, в отдаленном периоде после курса кардиореабилитации. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;28(1):31–37. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/846>.
Chistyakova YuV, Mishina IE, Dovgaliuk YuV, Vasil'yeva NV, Kalacheva AI. Monitoring of risk factors, physical activity and adherence to treatment in cardiological patients in long-term period after cardiorehabilitation. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2023;28(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/846>.
29. Ruivo J, Moholdt T, Abreu A. Overview of Cardiac Rehabilitation following post-acute myocardial infarction in European Society of Cardiology member countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(9):788. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf105>.
30. Mansilla-Chacón M, Gómez-Urquiza JL, Martos-Cabrera MB, Albendín-García L, Romero-Béjar JL, Cañadas-De La Fuente GA, Suleiman-Martos N. Effects of Supervised Cardiac Rehabilitation Programmes on Quality of Life among Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(12):166. <https://doi.org/10.3390/jcdd8120166>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Назарова

Концепция и дизайн исследования – О.А. Назарова, С.А. Рачкова

Написание текста – О.А. Назарова, Р.Б. Орлов, А.А. Балясная

Сбор и обработка материала – А.А. Балясная, Ю.С. Сербина, А.В. Бурсиков

Обзор литературы – С.Е. Мясоедова

Анализ материала – Р.Б. Орлов, С.А. Рачкова, А.А. Балясная

Статистическая обработка – А.В. Бурсиков, С.Е. Мясоедова

Редактирование – О.А. Назарова, Р.Б. Орлов, С.А. Рачкова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Назарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Nazarova

Study concept and design – Olga A. Nazarova, Svetlana A. Rachkova

Text development – Olga A. Nazarova, Roman B. Orlov, Anna A. Balyasnaya

Collection and processing of material – Anna A. Balyasnaya, Yuliya S. Serbina, Aleksandr V. Bursikov

Literature review – Svetlana E. Myasoedova

Material analysis – Roman B. Orlov, Svetlana A. Rachkova, Anna A. Balyasnaya

Statistical processing – Aleksandr V. Bursikov, Svetlana E. Myasoedova

Editing – Olga A. Nazarova, Roman B. Orlov, Svetlana A. Rachkova

Approval of the final version of the article – Olga A. Nazarova

Информация об авторах:

Назарова Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-6920-0874>; oanazarova@mail.ru

Орлов Роман Борисович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; заведующий кардиологическим отделением для больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра, Ивановская областная клиническая больница; 153040, Россия, Иваново, ул. Любимова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-8336-6671>; rborlov@yandex.ru

Рачкова Светлана Алексеевна, к.м.н., главный врач, Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22; <https://orcid.org/0000-0003-0833-8201>; svetlana-dr@yandex.ru

Балясная Анна Андреевна, врач по медицинской профилактике, Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22; <https://orcid.org/0009-0003-3930-7827>; an.balyasnaya2013@yandex.ru

Сербина Юлия Сергеевна, ординатор по специальности «терапия», Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0009-0001-0231-8405>; juette3991@gmail.com

Бурсиков Александр Валерьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-9971-6468>; a.v.bursikov@mail.ru

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и диетологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>; msemee@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6920-0874>; oanazarova@mail.ru

Roman B. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; Head of the Cardiology Department for Patients with Acute Coronary Syndrome of the Regional Vascular Center, Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1, Lyubimov St., Ivanovo, 153040, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8336-6671>; rborlov@yandex.ru

Svetlana A. Rachkova, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0833-8201>; svetlana-dr@yandex.ru

Anna A. Balyasnaya, Physician for Medical Prevention, Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-3930-7827>; an.balyasnaya2013@yandex.ru

Yuliya S. Serbina, Resident in the Specialty "Therapy", Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-0231-8405>; juette3991@gmail.com

Aleksandr V. Bursikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9971-6468>; a.v.bursikov@mail.ru

Svetlana E. Myasoedova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>; msemee@mail.ru

Метод кардиопротекции при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, И.Г. Семенова¹, А.В. Козаев¹, А.Б. Гуслев^{1,2}, С.О. Мазуренко², Т.Т. Бердикулова²

¹ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72

² Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

Введение. Острый коронарный синдром (ОКС) – основная причина смерти возрастных пациентов, хуже переносящих чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), и новые методики кардиопротекции крайне востребованы.

Цель. Изучить эффективность применения левокарнитина для предотвращения осложнений в ходе ЧКВ при ОКС у пациентов старческого возраста.

Материалы и методы. 80 больных ОКС были рандомизированы на две группы по 40 человек: основная – средний возраст 78 лет (75, 93), получившие внутрикоронарно 1,0 г левокарнитина с последующей внутривенной инфузией по 2,0 г/сут в течение 3 дней; контрольная – средний возраст 77 лет (75, 91), введение плацебо. ЧКВ выполнялось в среднем через 3,5 ч от появления симптомов ОКС. Определяли МБ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК-МБ) и высокочувствительного тропонина I (hsTnI), показатели ЭКГ и ЭхоКГ в динамике, течение и исходы.

Результаты. Динамика уровня биомаркеров была более благоприятной в основной группе, где отмечен меньший прирост hsTnI на 1-е сут. после ЧКВ и ускоренное снижение на 3-и. КФК-МБ на 3-и сут. в основной группе была достоверно ниже контрольного уровня ($p < 0,001$). Исходно достоверно более низкая средняя фракция выброса левого желудочка в основной группе ($p < 0,023$) на 3-и сут. достоверно превысила контрольный уровень ($p < 0,001$). Отмечены более быстрая положительная динамика ЭКГ и тенденция к снижению частоты аритмических эпизодов в основной группе по сравнению с контрольной. Госпитальная летальность в основной группе отсутствовала, в контрольной она составила 10,0%.

Выводы. Описанная методика адъювантной кардиопротекции при ЧКВ представляется доступным, эффективным и безопасным дополнением стандартного обеспечения реперфузии у больных старческого возраста с ОКС.

Ключевые слова: ИБС, острый инфаркт миокарда, адъювантная кардиопротекция, левокарнитин, интракоронарное введение

Благодарности. Исследование проводилось в рамках Государственного задания 075-01609-23-04 «Адъювантная цитопротекция левокарнитином методом интракоронарного введения при реваскуляризации у больных с острым и хроническим коронарным синдромом».

Для цитирования: Семиголовский НЮ, Семенова ИГ, Козаев АВ, Гуслев АБ, Мазуренко СО, Бердикулова ТТ. Метод кардиопротекции при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом. *Медицинский совет*. 2025;19(16):61–68. <https://doi.org/10.21518/ms2025-448>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioprotection method for percutaneous coronary interventions in elderly patients with acute coronary syndrome

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, Irina G. Semenova¹, Andrey V. Kozhaev¹, Alexandr B. Guslev^{1,2}, Sergey O. Mazurenko², Takhmina T. Berdikulova²

¹ Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia

² Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Introduction. Acute coronary syndrome (ACS) is the main cause of death in elderly patients who suffer worse from percutaneous coronary interventions (PCI), and new cardioprotection techniques are in high demand.

Aim. To study the efficacy of levocarnitine in preventing complications due to PCI in elderly patients with acute coronary syndrome.

Materials and methods. 80 ACS patients were randomized into 2 groups of 40 people: the main group was the average age of 78 (75, 93), received 1.0 g of levocarnitine intracoronary, followed by an intravenous infusion of 2.0 g/day for 3 days; and the control group of age 77 (75, 91) received placebo administration. PCI was performed an average of 3.5 hours after the onset

of ACS symptoms. The MB fraction of creatine phosphokinase (CPK-MV) and highly sensitive troponin I (hsTrI), ECG and EchoCG parameters in dynamics, course and outcomes were determined.

Results. The dynamics of biomarker levels was more favorable in the main group, where there was a smaller increase in hsTrI at 1 day after PCI and an accelerated decrease at 3 day after PCI. CPK-MB on day 3 in the main group was significantly lower than the control level ($p < 0.001$). The significantly lower average left ventricular ejection fraction in the main group initially ($p < 0.023$) significantly exceeded the control level on day 3 after PCI ($p < 0.001$). There was a faster positive dynamics of the ECG and a tendency to decrease the frequency of arrhythmic episodes in the main group compared with the control group. There was no hospital mortality in the main group, and it was 10.0% in the control group.

Conclusions. The described technique of adjuvant cardioprotection in PCI appears to be an available, effective and safe addition to the standard provision of reperfusion in elderly patients with ACS.

Acknowledgements. The study was conducted as part of Government Assignment 075-01609-23-04 Adjuvant cytoprotective effect of intracoronary levocarnitine during revascularization in patients with acute and chronic coronary syndrome.

Keywords: coronary artery disease, acute myocardial infarction, adjuvant cardioprotection, levocarnitine, intracoronary administration

For citation: Semigolovskii NYu, Semenova IG, Kozaev AV, Guslev AB, Mazurenko SO, Berdikulova TT. Cardioprotection method for percutaneous coronary interventions in elderly patients with acute coronary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16): 61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-448>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием пораженных коронарных артерий на сегодняшний день являются основным методом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Многочисленными исследованиями доказана высокая эффективность этих операций для уменьшения симптоматики при стабильной стенокардии и улучшения прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) [1]. Реперфузионная терапия в России, по данным регистра РЕГИОН-ИМ (2024 г., 4 865 пациентов), проводится у 88,9% больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), первичная ЧКВ выполняется 60,6% пациентов [2].

ИБС остается основной причиной смерти пожилых пациентов, у которых повышен риск развития коронарных осложнений, летального исхода, кардиогенного шока, повторной ишемии и повторной госпитализации [3, 4].

Несмотря на то что современные рекомендации ведения больных острым инфарктом миокарда с ИМпST предусматривают выполнение ЧКВ для всех категорий пациентов независимо от возраста [5], реально ограниченное проведение ЧКВ у возрастных больных обычно мотивируют низкой приверженностью к лечению и ограниченным реабилитационным потенциалом этих пациентов, а также высоким риском инвазивного вмешательства [6, 7]. Не стоит забывать и об изначально менее благоприятном коморбидном фоне пожилых больных, а также о независимом отрицательном прогностическом влиянии возраста на ранние и отдаленные результаты при ИМпST [8].

Известно, что в основу современных рекомендаций по оказанию помощи при ИМпST положены данные крупных клинических исследований, в которые, как правило, систематически не включались лица старших возрастных групп, особенно пациенты старческого возраста [9]. Несмотря на совершенствование технического и фармакологического обеспечения ЧКВ, большинством авторов признается, что пожилой, и особенно старческий, возраст

по-прежнему оказывает сильное влияние на клинические исходы [10]. У пожилых пациентов стенозы чаще имеют множественный характер, что повышает риск развития дополнительного повреждения миокарда при выполнении ЧКВ в 1,3–1,8 раза [11].

Вместе с тем многократно показано, что ЧКВ со стентированием может быть безопасно выполнено пациентам и в возрасте старше 75 лет с хорошими результатами в остром периоде, с более низкой частотой рестеноза, хотя и со значимо более высокими показателями госпитальной летальности, повторной госпитализации и отдаленной смертности по сравнению с пациентами пожилого возраста [12, 13].

Действительно, по данным крупнейшего проспективного рандомизированного исследования V. Kunadian с участием 1 518 пациентов старше 75 лет с ИМбпST в 48 клиниках Великобритании, сравнившего ЧКВ с консервативной стратегией ведения больных, летальность составила 15,8% в группе инвазивной стратегии и 14,2% – при консервативной терапии. Нефатальный инфаркт миокарда произошел в 11,7% случаев в группе ЧКВ и в 15,0% случаев в группе с консервативной стратегией. Авторы сделали вывод, что у пациентов старческого возраста ЧКВ не привели к значительному снижению риска сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с консервативной стратегией в течение среднего периода наблюдения в 4,1 года [14]. Именно более тяжелые клинико-анамнестические и ангиографические показатели в группе больных пожилого и старческого возраста обуславливают их сравнительно высокие показатели как тридцатидневной, так и годовой летальности [15].

И именно с «постарением» среднестатистического больного ОКС связывают современное «плато» летальности, отмечаемое несмотря на значительное усовершенствование фармакологической, технической и организационной составляющей оказания помощи [16].

Вместе с тем было показано, что у возрастных пациентов риск фатального исхода катастрофически возрастает

лишь на протяжении 30 дней после ЧКВ, тогда как в последующие 11 мес. наблюдения результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых и немолодых пациентов не отличаются [17]. Эти данные доказывают, что ЧКВ может быть рассмотрено как эффективный инструмент снижения летальности от ИМпСТ и в группе больных пожилого и старческого возраста.

Большой научно-практический интерес при этом представляет разработка дополнительной защиты миокарда при ЧКВ. Анализ экономической эффективности, проведенный в Великобритании, продемонстрировал, что гипотетическое кардиопротекторное средство, способное уменьшить размер инфаркта миокарда, предотвратить сердечную недостаточность и снизить смертность больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), подвергнутых ЧКВ, было бы крайне экономически эффективным [18].

Неслучайно в последних Европейских клинических рекомендациях 2023 г. по лечению ОКС [19] указывается, что в настоящее время крайне востребованы и активно изучаются различные стратегии дополнительной защиты миокарда при ЧКВ, и подчеркивается, что средства адъювантной кардиопротекции остаются «неудовлетворенной клинической потребностью».

Одним из перспективных кардиопротекторов является, на наш взгляд, левокарнитин (L-карнитин, γ -триметиламино- β -гидроксипутират, ЛК) – естественный эндогенный компонент тканей млекопитающих. Только 1/4 его запасов в организме эндогенно синтезируется из L-лизина и L-метионина, главным образом в печени и почках, в то время как основная часть поступает экзогенно с пищей, преимущественно из мяса и молочных продуктов. Эндогенный ЛК влияет на скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, способствующего их переносу через внутреннюю мембрану митохондрий для β -окисления и образования ацетил-КоА, включающегося в цикл Кребса. Тем самым ЛК увеличивает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце. ЛК также участвует в удалении избытка жирных кислот из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, что предупреждает развитие и углубление ишемии миокарда в стрессорных ситуациях.

ЛК повышает активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза), а также хелатирует ионы металлов (например, железа), которые катализируют образование активных форм кислорода. Его антирадикальная и антиоксидантная активность сравнима со стандартными антиоксидантными средствами, такими как альфа-токоферол. Этот антиоксидантный эффект ЛК может также уменьшить повреждение при ишемии/реперфузии (развивающейся при реваскуляризации, в частности, с помощью ЧКВ) путем ослабления ингибирующего действия активных форм кислорода на аэробный метаболизм [20].

В условиях ишемии ЛК предотвращает накопление эфиров жирных кислот, которое может приводить к возникновению фатальных желудочковых аритмий [21].

Было многократно отмечено, что уровень ЛК снижается с возрастом (особенно в ишемизированном миокарде), при

ОКС, кардиомиопатии и сердечной недостаточности различного генеза и использование препаратов ЛК позволяет восстановить его необходимый уровень в сердечной мышце, что положительно влияет на метаболизм и функции миокарда [22–25]. Установлено, что использование ЛК в терапии больных ИБС достоверно снижает постинфарктное ремоделирование [26], способствует повышению сократимости и проводимости миокарда при ОКС и ОИМ [26–28].

Работ по внутрикоронарному применению левокарнитина для дополнительной кардиопротекции у пациентов старческого возраста в ходе выполнения ЧКВ при ОКС и ОИМ в доступной литературе нами не обнаружено.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности применения левокарнитина для предотвращения осложнений в ходе ЧКВ при ОКС у пациентов старческого возраста. Работа выполнена в отделениях кардиологии и рентгенангиохирургии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук» в рамках Государственного задания 075-01609-23-04 «Адъювантная цитопротекция левокарнитином методом интракоронарного введения при реваскуляризации у больных с острым и хроническим коронарным синдромом» (FUEM-2023-0018), номер НИОКТР 1022040701249-2-3.2.4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 пациентов старше 75 лет, рандомизированных случайным образом на две группы по 40 человек: основная – пациенты, получившие внутрикоронарное введение левокарнитина (1000 мг) с последующей внутривенной инфузией по 2,0 г/сут в течение 3 дней, и контрольная группа больных, получавших стандартную терапию. Все больные были госпитализированы с 2022 по 2025 г. и имели диагноз нестабильных форм ИБС: острый инфаркт миокарда с подъемом/без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия. Диагноз устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Всем пациентам было проведено ЧКВ радиальным доступом в среднем через 3,5 ч с момента появления симптомов. Определялись уровни МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и высокочувствительного тропонина I (ТрI) до, на 1-е и 3-и сут. после ЧКВ, выполнялись ЭКГ и ЭхоКГ в динамике. Оценивались течение послеоперационного периода, осложнения и исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *табл. 1*, пациенты старческого возраста с ОКС в сравниваемых группах не отличались достоверно по половозрастным характеристикам, а также по таким показателям, как средний индекс массы тела, доля курильщиков в группах, наличие постинфарктного кардиосклероза, частота сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии, а также по частоте перенесенных в прошлом вмешательств на сердце (ЧКВ или АКШ) по среднему уровню общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, уровням креатинина, КФК-МВ и ТрI. Сходной в исследованных группах

была и терапия до ЧКВ – частота использования препаратов (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, а также кальциевые антагонисты, нитраты и статины) в группах достоверно не различалась.

Как видно из табл. 2, исходный средний уровень выскочувствительного TrI был повышен примерно десятикратно в обеих группах, увеличиваясь и далее, но с гораздо более выраженным приростом в контрольной группе по сравнению с основной, что можно расценить как косвенное проявление кардиозащитных свойств ЛК. Так, в основной группе на 3-и сут. средний уровень маркера был вдвое ниже по сравнению с контрольным показателем.

Анализ средних уровней КФК-МБ показывает, что при сопоставимых исходных показателях на 1-е сут. после ЧКВ в основной группе активность КФК-МБ снизилась до нормальных значений, а в контрольной примерно втрое превышала верхнюю границу нормы. На 3-и сут. наметилось снижение среднего уровня маркера в группах, однако в контрольной он все еще превышал норму в 3 раза, достоверно превышая уровень в основной группе почти в 10 раз ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты исследования в целом продемонстрировали более благоприятную динамику сердечных биомаркеров в основной группе больных ОКС старческого возраста по сравнению с контрольной группой. Многофакторный регрессионный анализ показал, что применение ЛК является независимым предиктором снижения уровня КФК-МБ на 3-и сут. после ЧКВ ($r = 0,581$, $p < 0,01$).

Мониторинг сегмента ST по ЭКГ во время и после ЧКВ показал значительно более выраженное и быстрое снижение подъема сегмента в основной группе по сравнению с контрольной, а учет количества аритмических эпизодов в ходе ЧКВ и в послеоперационном периоде показал тенденцию к их снижению в основной группе по сравнению с контрольной. Клинические случаи с наглядной динамикой ЭКГ мы приводили ранее [29].

При исходно достоверно более низкой средней ФВЛЖ в основной группе ($p < 0,023$) было отмечено достоверно более высокое ее значение на 3-и сут. после ЧКВ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$, рисунок).

Обнаружено также достоверное сокращение среднего койко-дня, проведенного пациентами в стационаре: $5,17 \pm 3,02$ при использовании ЛК против $7,16 \pm 4,08$ ($p < 0,03$) в контрольной группе. За время наблюдения в стационаре умерло 4 пациента контрольной группы (10%), в основной группе летальных исходов и побочных действий препарата не наблюдалось.

Таким образом, адьювантная кардиопротекция внутрикоронарным введением левокарнитина при ЧКВ у больных ОКС старческого возраста сопровождается обнадеживающими результатами: благоприятной положительной динамикой уровня биомаркеров hsTnI и КФК-МБ; достоверно более высокой ФВЛЖ на 3-и сут после ЧКВ, более благоприятной динамикой сегмента ST в послеоперационном периоде и тенденцией к сокращению в основной группе аритмических эпизодов, а также достоверным снижением среднего койко-дня и летальности.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика исследованных групп пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

● **Table 1.** Clinical characteristics of the studied groups of senile patients with acute coronary syndrome

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 40)	Уровень p (основная vs контроль)
Мужчины, %	52,5	50,0	0,28
Возраст, лет	77 (75, 91)	78 (75, 93)	0,84
ИМТ, кг/м ²	29 (24, 37)	28 (25, 36)	0,83
Курение, %	35,0	37,5	0,78
ПИКС, %	55,0	60,0	0,45
Данные анамнеза			
Сахарный диабет, %	32,5	35,0	0,83
Артериальная гипертензия, %	82,5	85,0	0,92
ЧКВ/АКШ в анамнезе, %	47,5	52,5	0,64
Данные обследования (исходно)			
ФВЛЖ, %	51,8 (42, 60)	54,8 (40, 60)	0,82
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,2, 6,9)	4,4 (3,5, 6,7)	0,75
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,6, 2,7)	1,3 (0,8, 3,2)	0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,7, 1,5)	1,1 (0,8, 1,4)	0,72
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,3, 4,2)	2,5 (1,2, 4,8)	0,80
Креатинин, ммоль/л	78 (60, 108)	82 (66, 100)	0,76
Терапия до ЧКВ, %			
Антиагреганты	95,0	92,5	0,92
БАБ	75,0	72,5	0,85
ИАПФ или БРА	62,5	65,0	0,83
АК	15,0	12,5	0,75
Нитраты	15,0	17,5	0,85
Статины	87,5	85	0,87
Исходы			
Умерло	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0,001

ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция.

ОБСУЖДЕНИЕ

С ростом количества ЧКВ по всему миру как основного метода реваскуляризации миокарда остро встала проблема дополнительной защиты миокарда у пациентов высокого риска. Она остается предметом перспективных исследований и активных обсуждений в научной литературе.

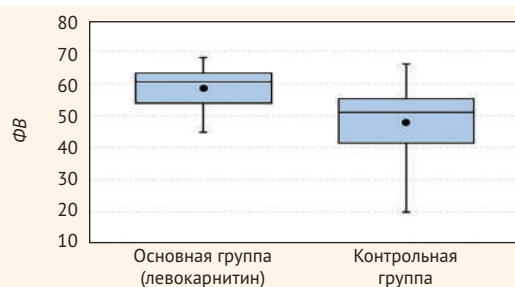
● **Таблица 2.** Динамика сердечных биомаркеров, фракции выброса левого желудочка в основной (левокарнитин внутрикоро-
нарно) и в контрольной группе пациентов старческого возраста (до и после чрескожного коронарного вмешательства)
● **Table 2.** Dynamics of cardiac biomarkers, left ventricular ejection fraction in the main (levocarnitine intracoronary) and in
the control group of elderly patients (before and after percutaneous coronary interventions)

Показатель	Референсные значения	Контрольная группа	Основная группа (левокарнитин)	Уровень р (основная vs контроль)
Тропонин I, пг/мл – исходно	0–39,2 pg/ml (пг/мл)	395,67 ± 867,82	456,05 ± 1 126,56	0,080
Тропонин I – 1-е сут.		1 195,68 ± 1 608,21	742,69 ± 1 215,20	0,913
Тропонин I – 3-и сут.		1 519,73 ± 1 713,37	661,51 ± 985,70	0,424
КФК-МБ, Ед/л – исходно	0–24 U/l (ед/л)	47,03 ± 96,96	41,00 ± 7,57	0,719
КФК-МБ – 1-е сут.		88,42 ± 144,06	11,28 ± 6,54	0,065
КФК-МБ – 3-и сут.		70,23 ± 101,32	7,40 ± 0,55	0,001
ФВЛЖ, % – исходно		50,48 ± 10,36	45,82 ± 6,00	0,023
ФВЛЖ – 3-и сут.		48,03 ± 12,03	58,68 ± 6,60	<0,001

КФК-МБ – МБ-фракция креатинфосфокиназы, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

● **Рисунок.** Средний уровень фракции выброса левого желу-
дочка в сравниваемых группах на 3-и сут. после чрескожно-
го коронарного вмешательства

● **Figure.** The average level of the left ventricular ejection
fraction in the compared groups on the 3rd day after percuta-
neous coronary interventions



За последние три десятилетия было проведено мно-
го успешных исследований на животных с целью предот-
вращения реперфузионных повреждений при ЧКВ; тем не
менее использование их результатов в клинических усло-
виях почти всегда приводило к разочарованию [30–32].
Неудачу применения в клинике множества кардиопротек-
торов, на которые возлагались большие надежды, об-
наруживают и систематические обзоры [33]. В обзоре ис-
следований по адьювантной кардиопротекции (документ
Рабочей группы Европейского общества по клеточной
биологии сердца) [30] авторы даже задаются риториче-
ским вопросом: «почему в последнее время было прове-
дено так много безуспешных клинических исследований
по кардиопротекции?» и заключают обзор так: «неспособ-
ность найти эффективную кардиопротекторную терапию,
несмотря на 30-летнюю историю исследований, не долж-
на ставить под сомнение существование реперфузион-
ного повреждения миокарда как актуальной мишени для
кардиопротекции, а скорее должна подчеркивать трудно-
сти в перенесении результатов с чрезмерно упрощенных
моделей инфаркта миокарда у животных, которые мы все
используем, на сложную клиническую реальность репер-
фузируемого инфаркта миокарда у людей» [30].

Изучение кардиопротективных свойств инновацион-
ной методики интракоронарного введения левокарнити-
на при ЧКВ у пациентов старческого возраста показало
обнадеживающие результаты как в снижении пиков подь-
ема кардиоспецифических маркеров повреждения (КФК-
МБ, ТрI) в послеоперационном периоде, так и в защитном
влиянии на сократительную функцию миокарда, опреде-
ляемом эхокардиографически по динамике ФВЛЖ. Были
отмечены также более благоприятная динамика сегмен-
та ST по ЭКГ и тенденция к сокращению в основной груп-
пе частоты аритмических эпизодов по сравнению с кон-
трольной группой, что согласуется с данными литературы
об антиаритмических свойствах ЛК [21, 34–36].

Следует учесть, что доставка кардиопротектора к ме-
сту поражения миокарда при внутривенном введении
затрудняется при окклюзии эпикардиальной артерии во
время ишемического события и последующего ЧКВ, а по-
этому более предпочтительным может стать внутрикоро-
нарное введение, сопровождающееся значительным
повышением концентрации лекарственного средства в
ишемизированной зоне миокарда непосредственно во
время развития реперфузионного синдрома. Специа-
льно проведенный метаанализ завершенных РКИ по вну-
трикоронарному введению протекторов выявил безопас-
ность методики и исключил предполагавшиеся при этом
ранее проблемы с микроциркуляторным руслом [37].

Впечатляющее снижение смертности в результате
широкого применения методов реперфузии парадок-
сально, на первый взгляд, привело к увеличению частоты
развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16].
Сообщается о госпитализации 22% пациентов с передним
ИМпСТ с ХСН в течение 1 года после своевре-
менно выполненной первичной ЧКВ [38]. И хотя, на
первый взгляд, этот результат может показаться парадок-
сальным, объяснение выглядит просто: пациенты высо-
кого риска с выраженным снижением ФВЛЖ в прошлом
не пережили бы острую фазу ИМпСТ, но с появлением
возможностей современного реперфузионного лече-
ния они стали переносить острый эпизод и продолжать

существовать дальше со значительным повреждением сердечной мышцы [39]. А именно постинфарктное снижение ФВЛЖ является одной из основных причин ХСН во всем мире [40].

Таким образом, выявленный в исследовании достоверный прирост средней ФВЛЖ после ЧКВ в группе ЛК выглядит весьма наглядным свидетельством защитного эффекта препарата и способствует решению описанной стратегической задачи – предотвращению падения, сохранению и даже увеличению сократительной способности миокарда с уходом впоследствии от инвалидизации выживших пациентов.

Еще одним немаловажным положительным эффектом применения ЛК у возрастных пациентов является описанная нами ранее способность препарата улучшать когнитивные способности этих больных [41].

Ограничением проведенного исследования являются в известной степени малочисленность и неоднородность представленной выборки. Целесообразным представляется продолжение исследований для уточнения механизмов защитного действия ЛК, доз и схем применения препарата.

ВЫВОДЫ

Методика адьювантной кардиопротекции интракоронарным введением левокарнитина во время ЧКВ представляется доступным, эффективным и безопасным дополнением стандартной реперфузии у пациентов высокого риска, к которым относятся больные старческого возраста с ОКС.

Поступила / Received 31.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2025

Принята в печать / Accepted 01.10.2025

Список литературы / References

- Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J*. 2004;147(5):815–822. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.11.025>.
- Бойцов СА, Шахнович РМ, Терещенко СН, Эрлих АД, Кукава Г, Певзнер ДВ, Рытова ЮК. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2022;62(7):12–22. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2051>.
- Boytssov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, Erlikh AD, Kukava NG, Pevsner DV, Rytova YK. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2051>.
- Popitean L, Barthel G, Rioufol G, Zeller M, Arveux I, Dentan G et al. RICO Survey Working Group. Factors affecting the management of outcome in elderly patients with acute myocardial infarction particularly with regard to reperfusion. Data from the French regional RICO survey. *Gerontology*. 2005;51(6):409–415. <https://doi.org/10.1159/000088706>.
- Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Versteeg DS, Gupta N et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):289–295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.065>.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
- Алтерев СС, Барбараш ОЛ, Помешкина СА. и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2012;(6):4–9. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=261055>.
- Altarev SS, Barbarash OL, Pomesnikina SA, et al. Predictors of Non-Fulfillment of Reperfusion Therapy in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2012;(6):4–9. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=261055>.
- Gnanenthiran SR, Yong A, Lowe HS. Coronary Stenting in the Elderly: Current Status and Future Developments *J Geriatr Med Gerontol* 2016;2:013. <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510013>.
- Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Gupta A, Bajwa T, Allaqaband S. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):357–365. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2011.00634.x>.
- Кочергина АМ. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения. *Атеросклероз*. 2013;(3-4):65–72. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>.
- Kochergina AM. Management of acute coronary syndrome in the elderly: problems and solutions. *Atherosclerosis*. 2013;(3-4):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>.
- Kim DW, Her SH, Park HW, Chang K, Chung WS, Seung KB et al. Incremental age-related one-year MACCE after acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era (from KAMIR-NIH registry). *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(9):574–584. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.005>.
- Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493–2519. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi455>.
- Chauhan MS, Kuntz RE, Ho KL, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP Jr et al. Coronary artery stenting in the aged. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):856–862. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01170-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01170-0).
- Hafiz A.M., Jan M.F., Mori N., Gupta A., Bajwa T., Allaqaband S. Contemporary Clinical Outcomes of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly versus Younger Patients Presenting with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):357–365. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2011.00634.x>.
- Kunadian V, Mossop H, Shields C, Bardgett M, Watts P, Teare MD et al. British Heart Foundation SENIOR-RITA Trial Team and Investigators. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;391(18):1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407791>.
- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G et al. GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005;149(1):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.003>.
- Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454–1471. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.032>.
- Кочергина АМ, Тарасов Р., Ганюков ВИ, Кашталап ВВ, Кочергин НА, Барбараш ОЛ. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Российский кардиологический журнал* 2016;(3):70–74. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>.
- Kochergina AM, Tarasov RS, Ganyukov VI, Kashtalap VV, Kochergin NA, Barbarash OL. Results of endovascular revascularization in elderly patients with ST elevation myocardial infarction in multivessel disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(3):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-70-74>.
- Verhoef TJ, Morris S, Mathur A, Singer M. Potential economic consequences of a cardioprotective agent for patients with myocardial infarction: modeling study. *BMJ Open*. 2015;5:e008164. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008164>.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
- Moghaddas A, Dashti-Khavidaki S. Potential protective effects of L-carnitine against neuromuscular ischemia-reperfusion injury: From experimental data to potential clinical applications. *Clinical Nutrition* 2016;35(4):783–790. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.001>.
- Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, Bittar N, Klein MI, Koke JR, Huth PJ. Changes in tissue levels of carnitine and metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys*. 1978;187(1):25–33. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(78\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(78)90003-6).

22. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, Palmieri G, Maccari F. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1982;1(8286):1419–1420. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92540-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92540-5).
23. Леонтьева ИВ, Сухорукоев ВС. Значение миопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;(2):12–14. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8653>.
Leontyeva IV, Suhorukov VS. The significance of myopathies and the possibility of using L-carnitine for therapeutic correction. *Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;(2):12–14. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8653>.
24. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Suzuki S et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):360–364. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12176>.
25. Buist NR. Historical Perspective on Clinical Trials of Carnitine in Children and Adults. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(Suppl. 3):1–4. <https://doi.org/10.1159/000448320>.
26. Bai YY, Sun L, Liu JH, Sun RT. L-Carnitine and cardiovascular disease: from basic science to clinical application. *Cardiology*. 2009;114(1 Suppl):128.
27. Семиголовский НЮ, Верцинский ЕК, Азанов БА, Иванова ЕВ. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;(3):43–46. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2013/3/031996-6385201338>.
Semigolovskii NYu, Vertinskii EK, Azanov BA, Ivanova EV. Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;6(3):43–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2013/3/031996-6385201338>.
28. Глезер МГ, Киселева АЕ, Прокофьева ЕБ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердечная недостаточность*. 2015;16(4):234–240. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12950>.
Glezer MG, Kiseleva AE, Prokofyeva EB, Astashkin EI. The effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2015;16(4):234–240. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12950>.
29. Семиголовский НЮ, Баллукзек МФ, Мазуренко СО, Гуслев АБ, Козаев АВ, Семенова ИГ, Бердикулова ТТ. Адьювантная кардиопротекция левокарнитином в кардиологии, кардиохирургии и при чрескожных коронарных вмешательствах (обзор литературы и опыт внутрикоронарного введения). *Клиническая больница*. 2024;(2):23–29. Режим доступа: https://med122.ru/science/magazine/vypusk-2024-2/rus_adjuvant_cardioprotection_with_levocarnitine.php.
Semigolovskii NYu, Balluzek MF, Mazurenko SO, Guslev AB, Kozaev AV, Semenova IG, Berdikulova TT. Adjuvant cardioprotection with levocarnitine in cardiology, cardiac surgery and percutaneous coronary interventions (literature review and experience of intracoronary administration). *The Hospital*. 2024;(2):23–29. (In Russ.) Available at: https://med122.ru/science/magazine/vypusk-2024-2/rus_adjuvant_cardioprotection_with_levocarnitine.php.
30. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, Davidson SM, Downey J, Engel FB et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017;113(6):564–585. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx049>.
31. Li J, Sun D, Li Y. Novel Findings and Therapeutic Targets on Cardioprotection of Ischemia-Reperfusion Injury in STEMI. *Curr Pharm Des*. 2019;25(35):3726–3739. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191105103417>.
32. Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Coons JC, Talasaz AH. Pharmacologic Prevention of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(4):430–449. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000980>.
33. Семиголовский НЮ, Лобаченко ИГ, Симутис ИС, Данилов МС, Юсупов ЭС, Ратников ВА и др. Лечение и профилактика фармакологическими препаратами синдрома ишемии-реперфузии при чрескожном коронарном вмешательстве. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2025;18(2):191–200. <https://doi.org/10.17116/kardio202518021191>.
Semigolovskiy NYu, Lobachenko IG, Simutis IS, Danilov MS, Usupov AS, Ratnikov VA et al. Pharmacological treatment and prevention of ischemia-reperfusion syndrome in percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2025;18(2):191–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio202518021191>.
34. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects *Eur Heart J*. 1989;10(6):502–508. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519>.
35. Глезер МГ, Киселева АЕ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2015;55(3):4–9.
Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. Effect of L-Carnitine on QT Dispersion in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2015;55(3):4–9. (In Russ.)
36. Глезер МГ, Асташкин ЕИ, Киселева АЕ. Применение L-карнитина в качестве средства снижения риска развития фатальной аритмии. Патент РФ RU 2602685 C1, 2016. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002602685_20161120_C1_RU/.
37. Rathod KS, Hamshere S, Khambata RS, Andiapien M, Westwood M, Mathur A et al. Combined analysis of the safety of intra-coronary drug delivery during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A study of three clinical trials. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6:2048004017725988. <https://doi.org/10.1177/2048004017725988>.
38. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1021–1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505489>.
39. Eapen ZJ, Tang WH, Felker GM, Hernandez AF, Mahaffey KW, Lincoff AM, Roe MT. Defining heart failure end points in ST-segment elevation myocardial infarction trials: integrating past experiences to chart a path forward. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):594–600. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966150>.
40. Callender T, Woodward M, Roth G, Farzadfar F, Lemarie JC, Gicquel S et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(8):e1001699. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001699>.
41. Козлова ДИ, Семиголовский НЮ, Баллукзек МФ, Гуслев АБ, Семенова ИГ, Бердикулова ТТ. Сравнительная клинико-биохимическая оценка эффективности левокарнитина и карнитина в лечении сосудистой деменции. В: *Сборник научных трудов СПб больницы РАН 2024*. СПб.: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС; 2024. С. 34–52. <https://doi.org/10.52565/9785911553456>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Семиголовский

Написание текста – Н.Ю. Семиголовский, И.Г. Семенова

Сбор и обработка материала – А.Е. Козаев, И.Г. Семенова, Т.Т. Бердикулова

Обзор литературы – Н.Ю. Семиголовский

Анализ материала – Н.Ю. Семиголовский, И.Г. Семенова, Т.Т. Бердикулова, А.Б. Гуслев, С.О. Мазуренко

Статистическая обработка – Т.Т. Бердикулова

Редактирование – А.Б. Гуслев, С.О. Мазуренко

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Ю. Семиголовский, А.Б. Гуслев

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Irina G. Semenova

Collection and processing of material – Andrey V. Kozaev, Irina G. Semenova, Takhmina T. Berdikulova

Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii

Material analysis – Nikita Yu. Semigolovskii, Irina G. Semenova, Takhmina T. Berdikulova, Alexandr B. Guslev, Sergey O. Mazurenko

Editing – Alexandr B. Guslev, Sergey O. Mazurenko

Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii, Alexander B. Guslev

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; старший научный сотрудник, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Торева, д. 72; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Гуслев Александр Борисович, к.м.н., заместитель главного врача по науке, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Торева, д. 72; доцент кафедры факультетской хирургии, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>; aguslev@mail.ru

Козаев Андрей Викентиевич, рентгеноангиохирург, заведующий отделением эндоваскулярной хирургии, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Торева, д. 72; <https://orcid.org/0000-0002-1945-4243?lang=ru>; andrei_kozhev@mail.ru

Семенова Ирина Германовна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Торева, д. 72; <https://orcid.org/0000-0001-8896-0126>; ira2@list.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Бердикулова Тахмина Таштемировна, врач-терапевт, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0009-0004-1948-5383>; berdikulovatahmina690@gmail.com

Information about the authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Senior Researcher, Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72, Torev Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Alexandr B. Guslev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science, Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72, Torev Ave., St Petersburg, 194017, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>; aguslev@mail.ru

Andrey V. Kozhev, Angiosurgeon, Head of the Department of Endovascular Surgery, Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72, Torev Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1945-4243>; andrei_kozhev@mail.ru

Irina G. Semenova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72, Torev Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8896-0126>; ira2@list.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Takhmina T. Berdikulova, Therapist, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-1948-5383>; berdikulovatahmina690@gmail.com

Профилактика синдрома кишечной недостаточности после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением

И.Н. Лейдерман[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>, inl230970@gmail.com

А.О. Маричев, <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>, doc@amarichev.ru

В.А. Комиссарова, <https://orcid.org/0009-0009-0225-7866>, doc@amarichev.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Принятие своевременных мер по профилактике синдрома кишечной недостаточности (СКН) важно для улучшения клинических исходов, особенно у кардиохирургических пациентов, перенесших искусственное кровообращение (ИК).

Цель. Оценить клиническую эффективность энтерального введения солевого электролитного раствора (СЭР) для профилактики развития СКН у кардиохирургических пациентов, перенесших ИК.

Материалы и методы. Открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование было организовано у пациентов кардиохирургического отделения анестезиологии и реанимации. Включали пациентов от 18 до 90 лет, перенесших операцию на сердце с ИК или проведение веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пациентам группы 1 в течение первых 3 сут. вводили в назогастральный зонд СЭР в течение 12–16 ч, со 2 сут. – в сочетании с энтеральным зондовым питанием. Пациентам группы 2 вводили по той же схеме раствор Регидрона. Тяжесть СКН оценивали по шкалам GIF и AGI. Измеряли внутрибрюшное давление, объем усвоенного энтерального питания, длительность пареза кишечника.

Результаты. В группе 2 на 2-е и 3-и сут. значения шкал APACHE-II и SOFA были статистически значимо выше по сравнению с группой 1. На 3-и и 7-е сут. оценки по шкалам AGI и GIF были также статистически значимо более высокими в группе 2. Самостоятельный стул восстановился в группе 1 у 35% пациентов на 2-е сут., у 58% – на 5-е сут. В группе 2 – у 33% – на 3-и сут. и у 44% – на 5-е сут.

Выводы. Применение СЭР с целью профилактики развития СКН у пациентов после кардиохирургических операций с ИК способствовало стабилизации состояния пациента, снижению выраженности проявлений СКН, раннему восстановлению моторики кишечника, поддержанию водно-электролитного гомеостаза, профилактике развития органических дисфункций.

Ключевые слова: кардиохирургия, послеоперационные осложнения, желудочно-кишечный тракт, синдром кишечной недостаточности, илеус, солевые энтеральные растворы

Для цитирования: Лейдерман ИН, Маричев АО, Комиссарова ВА. Профилактика синдрома кишечной недостаточности после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. *Медицинский совет.* 2025;19(16):69–76. <https://doi.org/10.21518/ms2025-447>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of intestinal insufficiency syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Ilya N. Leyderman[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>, inl230970@gmail.com

Aleksandr O. Marichev, <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>, doc@amarichev.ru

Valeria A. Komissarova, <https://orcid.org/0009-0009-0225-7866>, doc@amarichev.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Taking timely measures to prevent intestinal failure syndrome (IFS) is important for improving clinical outcomes, especially in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB).

Aim. To evaluate the clinical efficacy of enteral administration of saline electrolyte solution (SES) to prevent the development of IFS in cardiac surgical patients undergoing CPB.

Materials and methods. An open-label, prospective, randomized, controlled trial was conducted in patients in the cardiac surgery department of anesthesiology and intensive care. Patients aged 18 to 90 years who had undergone cardiac surgery with CPB or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation were included. Patients in Group 1 received SES via a nasogastric tube for 12–16 hours during the first three days, and from the second day this was combined with enteral tube feeding. Patients in Group 2 received "Regidron" solution according to the same regimen. The severity of the IFS was assessed using the GIF and AGI scales. Intra-abdominal pressure, the volume of enteral nutrition absorbed, and the duration of intestinal paresis were measured.

Results. In group 2, the APACHE-II and SOFA scale scores were statistically significantly higher on days 2 and 3 compared to group 1. On days 3 and 7, the AGI and GIF scale scores were also statistically significantly higher in group 2. Normal stool was returned in 35% of patients in group 1 on day 2 and in 58% on day 5. In group 2 – this was the case in 33% on day 3 and in 44% on day 5.

Conclusion. The SES usage for the prevention of the development of IFS in patients after cardiac surgery with CPB contributed to the stabilization of the patient's state, a decrease in the severity of IFS manifestations, early restoration of intestinal motility, maintenance of water-electrolyte homeostasis, and the prevention of the development of some organ dysfunctions.

Keywords: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, postoperative complications, gastro-intestinal system, intestinal failure syndrome, ileus, enteral saline solutions

For citation: Leyderman IN, Marichev AO, Komissarova VA. Prevention of intestinal insufficiency after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-447>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), согласно данным многочисленных исследований, после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением варьирует от 0,3 до 5,5% [1, 2]. При этом летальность, связанная с такого рода осложнениями, колеблется в очень широком диапазоне – от 3 до 87%, но в среднем составляет около 32% [3, 4]. Осложнения со стороны ЖКТ неоднородны как по своей клинической значимости, так и по исходу. Наиболее частыми являются острые кровотечения (около 35%). Другие часто регистрируемые осложнения включают мезентериальную ишемию, панкреатит, холецистит и динамическую кишечную непроходимость [5–7].

Независимыми предикторами осложнений со стороны ЖКТ у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде являются: возраст более 80 лет, курение, потребность в предоперационной инотропной поддержке, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA)), длительность искусственного кровообращения более 150 мин, фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде, послеоперационная сердечная недостаточность, повторное оперативное вмешательство вследствие развившегося кровотечения, послеоперационные сосудистые осложнения [8].

Интраоперационный мониторинг и поддержание адекватного сердечного выброса и оксигенации, безусловно, важны, однако точные параметры адекватного сердечного выброса и доставки кислорода могут существенно различаться у разных пациентов. Именно поэтому, несмотря на формально адекватный системный кровоток и доставку кислорода, может возникать ишемия слизистой оболочки ЖКТ и, как следствие, нарушение моторики [9, 10].

Причины осложнений со стороны ЖКТ многофакторны, но основная гипотеза заключается в том, что снижение сердечного выброса приводит к висцеральной гипоперфузии, что вызывает ишемию и некроз слизистой оболочки. Изменение перфузии спланхической системы во время кардиохирургического вмешательства в первую очередь связано с нефизиологичным искусственным кровообращением (ИК) [11]. Снижение кровотока в почечных артериях, наряду со снижением системного артериального

давления во время операций с ИК, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС приводит к превращению ангиотензиногена в ангиотензин I, а затем в ангиотензин II. Ангиотензин II – мощный, селективный, мезентериальный вазоконстриктор, обладающий высоким сродством к пептидному гормону гладких мышц сосудов спланхической области, что приводит к мезентериальной вазоконстрикции. Важно отметить, что ангиотензин II, однако, может быть не единственным кандидатом, который опосредует гипоперфузию слизистой оболочки во время ИК [12–15].

Синдром кишечной недостаточности (СКН) – это комплекс нарушений двигательной, секреторной, переваривающей, всасывательной и барьерной функций кишечника различной этиологии, результатом чего является восходящая контаминация условно-патогенной микрофлорой дистальных отделов кишечника его проксимальной части, развитие феномена кишечной эндотоксинемии и бактериальной транслокации, грубое нарушение гомеостатической функции ЖКТ [16, 17]. Ключевыми патогенетическими звеньями СКН являются не только процессы транслокации бактерий и токсинов из ЖКТ в системный кровоток, но и активация системы провоспалительных медиаторов (цитокинов, эйкозаноидов, свободных радикалов), запускающих генерализованную воспалительную реакцию [18–20].

Послеоперационная кишечная недостаточность и частичная кишечная непроходимость – относительно частые осложнения после кардиохирургических операций. В крупном исследовании, включавшем 4 288 пациентов после операций с ИК, было обнаружено, что у 59 из них возникли осложнения со стороны ЖКТ, а у 21 пациента – паралитический илеус [21]. В другом крупном исследовании, в котором изучались 1 360 пациентов, перенесших операцию с ИК, у 29 развились осложнения со стороны ЖКТ, причем паралитический илеус был самым распространенным осложнением (12 пациентов) [22].

Медикаментозное лечение, направленное на инактивацию гормонов и нейротрансмиттеров, включающее применение таких препаратов, как неостигмин, метоклопрамид, домперидон, эритромицин, зачастую оказывает непредсказуемое влияние на разрешение пареза кишечника и несет целый ряд побочных эффектов [23–25]. Другие методы, такие как противовоспалительные средства или эпидуральная анестезия, применяются ограниченно из-за их побочных

эффектов и неспособности уменьшить продолжительность пребывания в стационаре или частоту возникновения кишечной недостаточности [26]. Декомпрессия желудка и кишечника с использованием назогастрального или назоинтестинального зонда, являвшаяся основным методом лечения многие годы, в настоящее время нередко подвергается критике в связи с увеличением частоты развития инфекций нижних дыхательных путей [27].

Таким образом, принятие своевременных мер по профилактике и лечению расстройств моторно-эвакуаторной функции ЖКТ исключительно важно для уменьшения количества осложнений и улучшения клинических исходов у кардиохирургических пациентов ОРИТ, перенесших ИК.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность раннего энтерального введения солевого электролитного раствора для профилактики развития синдрома кишечной недостаточности у кардиохирургических пациентов, перенесших ИК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование было организовано у пациентов отделения анестезиологии и реанимации в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ: протокол №12-23 от 25.12.2023 г. Пациенты были проинформированы о целях и задачах исследования в устной и письменной форме до получения письменного информированного согласия.

Рандомизацию проводили с помощью электронного источника¹, формировали таблицу рандомизации. В соответствии с таблицей все пациенты были разделены на две равные группы (группа 1 и группа 2) по 20 человек.

Критерии включения в исследование (обязательно наличие всех критериев):

1. Пациенты с 18 до 90 лет, перенесшие операцию на сердце с ИК, или проведение веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации
2. Наличие информированного согласия на участие в данном исследовании, подписанного пациентом перед оперативным вмешательством.

Критерии исключения из исследования:

1. Противопоказания к энтеральному зондовому питанию (метаболический ацидоз pH менее 7,2, гиперлактатемия более 4 ммоль/л, коэффициент оксигенации менее 80).
2. Тромбоэмболия легочной артерии.
3. Острое желудочно-кишечное кровотечение.
4. Не проводился контроль клинических и лабораторных показателей.
5. Ошибочное включение.
6. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
7. Решение исследователя, направленное на обеспечение безопасности пациента.

8. Нарушение протокола, способное повлиять на результаты исследования и/или увеличивающее для пациента риск участия в исследовании.

9. Летальный исход в первые 48 ч послеоперационного периода.

Критерии не включения в исследование: хронические заболевания желудка и кишечника, олигоанурия и потребность в методах заместительной почечной терапии, гиперкалиемия, острая печеночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, наличие противопоказаний или невозможность проведения энтерального зондового питания (желудочно-кишечное кровотечение, отсутствие и противопоказания к постановке зонда, хирургическая патология органов ЖКТ), декомпенсированная хроническая почечная недостаточность, декомпенсированная хроническая печеночная недостаточность, беременность или грудное вскармливание, а также другие обстоятельства, которые исследователь считал неуместными для участия в этом исследовании.

Длительность наблюдения пациентов в исследуемых группах составила 7 сут. Тяжесть состояния пациентов в послеоперационном периоде оценивали по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), выраженность и тяжесть полиорганной дисфункции – по шкале SOFA (Sequential organ failure assessment score). Проявления и тяжесть синдрома кишечной недостаточности определяли с помощью шкалы GIF (gastrointestinal failure score) (табл. 1) [28] и шкалы AGI (acute gastrointestinal injury) (табл. 2) [29]. Общий анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови с электролитным составом и осмолярностью осуществляли ежедневно. Также у всех пациентов перед началом энтерального питания в утренние часы производили измерение внутрибрюшного давления и рассчитывали уровень абдоминального перфузионного давления. Регистрировали объем усвоенного энтерального питания на 3-и и 5-е сут. интенсивной терапии, объем желудочного отделяемого по назогастральному зонду, длительность пареза кишечника.

Методика энтерального зондового введения солевых растворов

Пациентам группы 1 через 4–6 ч после операции начинали микроструйное введение в назогастральный зонд солевого электролитного раствора (СЭР) (ООО «Внешпромфарм», Россия) со скоростью 50 мл/ч. Длительность введения составляла 12–16 ч. На 2-е сут. вводили 50 мл в час раствора СЭР и 500 мл энтерального зондового питания полисубстратной смесью типа Стандарт. На 3-и сут. вводили 50 мл в час раствора СЭР и 1000 мл энтерального зондового питания.

Пациентам группы 2 через 4–6 ч после операции осуществляли микроструйное введение в назогастральный зонд раствора Регидрон (Recipharm Parets, S.L.U., Испания) со скоростью 50 мл/ч. Длительность введения составляла 12–16 ч. На 2-е сут.: 50 мл/ч Регидрон + 500 мл энтерального зондового питания полисубстратной смесью типа Стандарт. На 3-и сут.: 50 мл/ч Регидрон + 1000 мл энтерального зондового питания.

¹ www.randomizer.org.

● **Таблица 1.** Шкала GIF [28]

● **Table 1.** The Gastrointestinal Failure (GIF) scale [28]

Оценка	Критерии
0 баллов	Нормальная функция ЖКТ
1 балл	Усвоение энтерального питания менее 50% от потребности
2 балла	Низкая толерантность ЭП: большой сброс по зонду, рвота, вздутие живота или диарея или высокое внутрибрюшное давление
3 балла	Низкая толерантность ЭП и высокое внутрибрюшное давление
4 балла	Синдром абдоминальной гипертензии (компармент-синдром)

● **Таблица 2.** Шкала AGI [29]

● **Table 2.** The Acute Gastrointestinal Injury (AGI) scale [29]

Оценка	Критерии
I (риск дисфункции)	Частичное нарушение функции ЖКТ: тошнота, рвота в течение 1-х сут. после операции, отсутствие кишечных шумов, отсутствие моторики в 1-е сут. после операции (шока)
II (дисфункция)	Нет адекватного усвоения нутриентов в соответствии с потребностями пациента. Общее состояние пациента остается стабильным. Примеры: большой сброс по зонду (более 500 мл за 12 ч), отсутствие стула, диарея, внутрибрюшное давление 12–15 мм рт. ст. Низкая толерантность ЭП: 20 ккал/кг/сут не реализуется через энтеральный доступ в течение первых 72 ч послеоперационного периода
III (недостаточность)	Потеря функции ЖКТ. Низкая эффективность основных мер профилактики пареза ЖКТ. Отсутствие положительной клинической динамики. Примеры: низкая толерантность ЭП и большой сброс по зонду, внутрибрюшное давление 15–20 мм рт. ст., абдоминальное перфузионное давление менее 60 мм рт. ст., нарастающая дисфункция ЖКТ в структуре полиорганной дисфункции
IV (недостаточность тяжелой степени)	Нарастание явлений полиорганной дисфункции, связанное с прогрессированием синдрома кишечной недостаточности. Примеры: ишемия кишечника с ишемией и некрозом, массивное ЖКТ-кровотечение, компартмент-синдром

Статистический анализ. Распределение, отличное от нормального, представлено медианой с размахом в виде 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения качественных величин был использован показатель χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 40 пациентов, по 20 в каждой группе. Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство на открытом сердце в условиях ИК. Из группы 1 были исключены 2 пациента, из группы 2 были исключены

3 пациента. Причины исключения в группе 1 – тромбоэмболия легочной артерии, летальный исход в первые 48 ч послеоперационного периода. Причины исключения из группы 2 – стойкая гипернатриемия более 150 ммоль/л.

Структура выполненных оперативных вмешательств в сравниваемых группах представлена в *табл. 3*.

Динамическая оценка тяжести состояния в течение первых 3 сут. показала, что тяжесть состояния по шкале APACHE-II на 1-е сут. была идентичной, однако в группе 2 на 2-е и 3-и сут. послеоперационного периода значения данной шкалы были статистически значимо выше по сравнению с группой 1. Аналогично проявления полиорганной дисфункции, оцениваемые с помощью шкалы SOFA, также были более выражены в группе 2 на 3-и сут. интенсивной терапии (*табл. 3*).

Сравнительный анализ уровней внутрибрюшного давления и абдоминального перфузионного давления не выявил каких-либо патологических паттернов данных параметров в течение всего периода наблюдения пациентов в группе 1 и группе 2.

Также не было выявлено каких-либо расстройств водно-электролитного обмена при сравнительном анализе сывороточных уровней натрия, калия, кальция и осмолярности на всех этапах исследования.

Количество лейкоцитов крови в сравниваемых группах не различалось на всех этапах исследования. Однако динамическая оценка в течение 7 сут. такого важного маркера системного воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), продемонстрировала статистически значимо более низкие уровни данного показателя у пациентов группы 1 на 3, 5 и 7-е сут. послеоперационного периода. Следует отметить, что на 1-е сут. значения СРБ в сравниваемых группах статистически не различались (*табл. 3*).

В результате проведения динамической оценки пациентов сравниваемых групп по шкале GIF в течение 7 сут. после операции было выявлено, что на 1-е сут. интенсивной терапии данный показатель не различался, а на 3-и и 7-е сут. проявления кишечной недостаточности были более выражены у пациентов группы 2 ($p < 0,05$) (*рис. 1*).

Оценка выраженности явлений СКН по шкале AGI продемонстрировала отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами на 1-е сут. послеоперационного периода. На 3-и и 7-е сут. оценка по шкале AGI была статистически значимо более высокой в группе 2 (*рис. 2*).

Самостоятельный стул восстановился в группе 1 у 35% пациентов уже на 2-е сут. послеоперационного периода, у 58% – на 5-е сут. и у 70% – на 7-е сут. лечения. В группе 2 – у 33% – на 3-и сут. и у 44% – на 5-е и 7-е сут. лечения (*рис. 3*).

Креатинин сыворотки крови на 1-е сут. послеоперационного периода был повышен и не различался в сравниваемых группах. Однако, начиная со 2-х сут., в группе 2 происходило постепенное увеличение уровней креатинина сыворотки крови с максимальными значениями на 3-и и 5-е сут. интенсивной терапии. Напротив, в группе 1, начиная со 2-х сут., креатинин прогрессивно снижался и достигал практически нормальных значений на 5-е сут. интенсивной терапии (*рис. 4*).

● **Таблица 3.** Динамика тяжести состояния и кишечной недостаточности, клинических и лабораторных показателей в группе 1 и группе 2

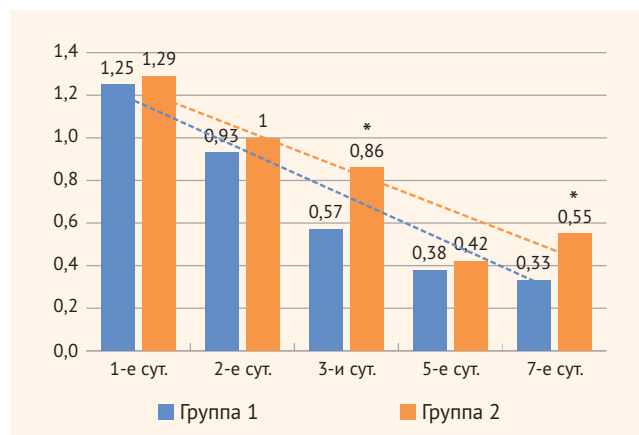
● **Table 3.** Changes in severity of intestinal failure, clinical and laboratory parameters in Group 1 and Group 2

Характеристики	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 17)	P
Возраст, лет	56,85 (34; 72)	61,6 (48; 71)	>0,05
Пол, муж/жен	10/8	8/10	>0,05
Протезирование аортального клапана	1	3	>0,05
Аортокоронарное шунтирование	4	4	>0,05
Аортокоронарное шунтирование и протезирование аортального клапана	4	3	>0,05
Пластика митрального и трикуспидального клапана	2	1	>0,05
Пластика митрального клапана		1	>0,05
Протезирование аортального клапана и дуги аорты	1	1	>0,05
Трансплантация сердца	3	2	>0,05
Протезирование трикуспидального клапана	1	-	>0,05
Веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация	2	2	>0,05
1-е сутки			
SOFA, баллы	8,11 (3,2; 10,4)	8,94 (3,47; 11)	>0,05
APACHE II, баллы	9,83 (6,28; 13,6)	12,30 (7,64; 14,55)	>0,05
Внутрибрюшное давление, см вод. ст.	9,77 (6,14; 11,22)	7,28 (6,45; 10,19)	>0,05
Абдоминальное перфузионное давление, мм рт. ст.	66,08 (65,1; 67,06)	69,83 (68,8; 70,78)	>0,05
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,11 (11,31; 15,43)	14,03 (11; 16,53)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	116,83 (90; 169,13)	161,85 (100,34; 190,31)	>0,05
Натрий, ммоль/л	142,12 (144,58; 146,540)	145,6 (141,16; 143,070)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,2 (3,24; 5,15)	4,03 (3,08; 4,9)	>0,05
Кальций, ммоль/л	1,01 (0,6; 1,6)	0,99 (0,94; 1,38)	>0,05
Осмолярность, ммоль/л	297,41 (313; 276)	282,81 (310; 279)	>0,05
2-е сутки			
SOFA, баллы	7,58 (7,16; 9,07)	9,64 (7,9; 9,8)	>0,05
APACHE II, баллы	9,41 (8,83; 10,7)	13,29 (11,34; 13,25)	>0,03
Внутрибрюшное давление, см вод. ст.	8,8 (9,78; 10,74)	7,8 (6,85; 8,7)	>0,05
Абдоминальное перфузионное давление, мм рт. ст.	65,93 (64,9; 66,94)	68,78 (67,82; 69,73)	>0,05
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,81 (11,21; 15,88)	13,81 (11,01; 16,08)	>0,05

Характеристики	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 17)	P
2-е сутки			
С-реактивный белок, мг/л	136,98 (131,06; 145,970)	181,42 (180,1; 182,27)	>0,05
Натрий, моль/л	143,47	145,9	>0,05
Калий, моль/л	4,32	4,27	>0,05
Кальций, моль/л	0,99	1,03	>0,05
Осмолярность, моль/л	293,76	298,71	>0,05
3-и сутки			
SOFA, баллы	6,13 (5,12; 6,14)	9,58 (8,63; 10,53)	0,03
APACHE II, баллы	7,33 (6,72; 8,7)	13,71 (12,75; 14,66)	0,02
Внутрибрюшное давление, см вод. ст.	7,23 (6,14; 8,3)	7,37 (6,31; 8,41)	>0,05
Абдоминальное перфузионное давление, мм рт. ст.	68,53 (67,45; 69,62)	70,67 (69,62; 70,72)	>0,05
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	12,19 (11,18; 13,210)	12,33 (11,39; 13,29)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	108,79 (107,78; 109,81)	175,09 (174,13; 176,04)	0,008
Натрий, ммоль/л	144,11 (143,12; 145,14)	144,5 (144,22; 146,39)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,17 (3,16; 5,5,18)	4,36 (3,41; 5,3)	>0,05
Кальций, ммоль/л	1,04 (0,8; 1,16)	0,97 (0,87; 1,05)	>0,05
Осмолярность, ммоль/л	296,06 (295,05; 297,08)	298,41 (297,46; 299,36)	>0,05
5-е сутки			
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10,96 (9,95; 11,97)	12,34 (11,05; 13,22)	>0,05
СРБ, мг/л	84,23 (83,22; 85,24)	159,06 (157,97; 0,05)	0,05
Натрий, ммоль/л	139,32 (143,52; 145,62)	145,3 (142,22; 146,39)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,27 (3,7; 5,1)	4,41 (3,6; 5,3)	>0,05
Кальций, ммоль/л	1,01 (0,88; 1,11)	0,99 (0,83; 1,21)	>0,05
Осмолярность, ммоль/л	296,64 (294,14; 296,32)	299,76 (298,68; 300,85)	>0,05
7-е сутки			
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	13,51 (12,46; 14,56)	12,11 (12,67; 14,94)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	66,57 (65,48; 67,65)	120,74 (119,61; 121,87)	0,03
Натрий, ммоль/л	143,08 (141,99; 144,16)	146,3 (145,12; 147,38)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,03 (3,2; 5,2)	4,13 (3,1; 5)	>0,05
Кальций, ммоль/л	1,03 (0,88; 1,1)	1,02 (0,9; 1,18)	>0,05
Осмолярность, ммоль/л	293,31 (291,7; 293,97)	300,41 (299,29; 301,55)	>0,05

● **Рисунок 1.** Выраженность явлений кишечной недостаточности по шкале GIF, в баллах

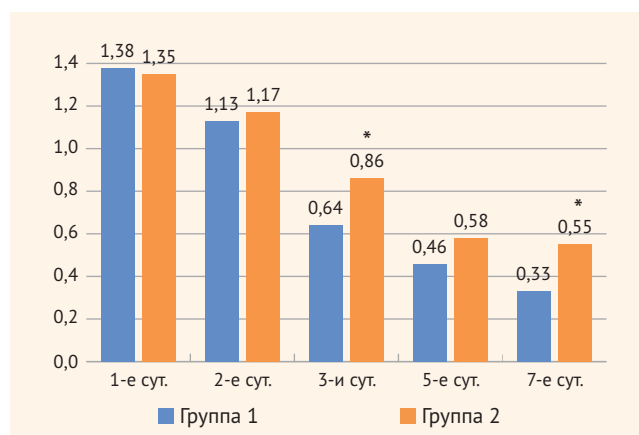
● **Figure 1.** Severity of intestinal failure events measured by the GIF scale, scores



* $p < 0,05$

● **Рисунок 2.** Выраженность явлений кишечной недостаточности по шкале AGI, в баллах

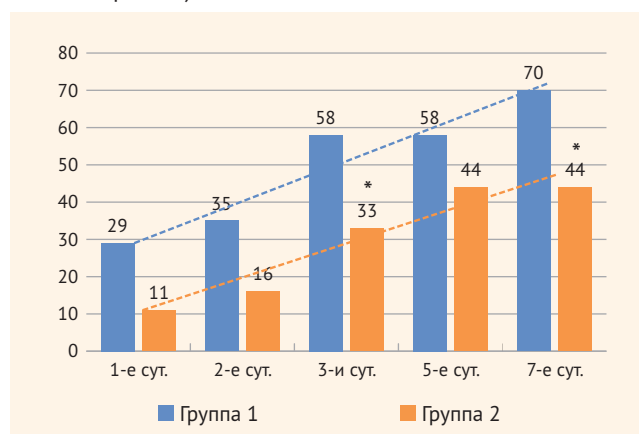
● **Figure 2.** Severity of intestinal failure events measured by the AGI scale, scores



* $p < 0,05$

● **Рисунок 3.** Динамика восстановления самостоятельного стула в сравниваемых группах (% пациентов с разрешившимся парезом кишечника)

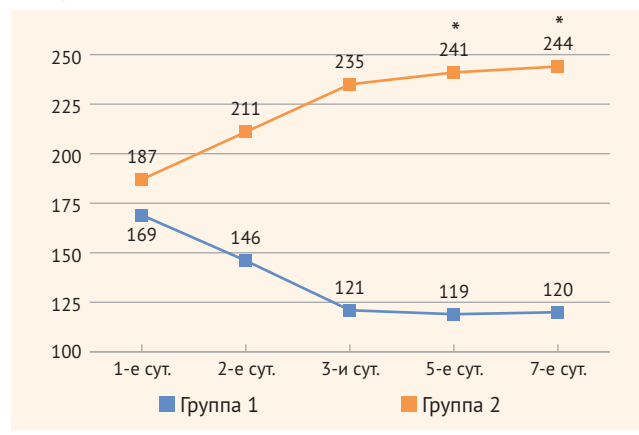
● **Figure 3.** Changes in recovery of spontaneous bowel movements in the comparator groups (% of patients with resolved intestinal paresis)



* $p < 0,05$

● **Рисунок 4.** Динамика креатинина сыворотки крови в сравниваемых группах

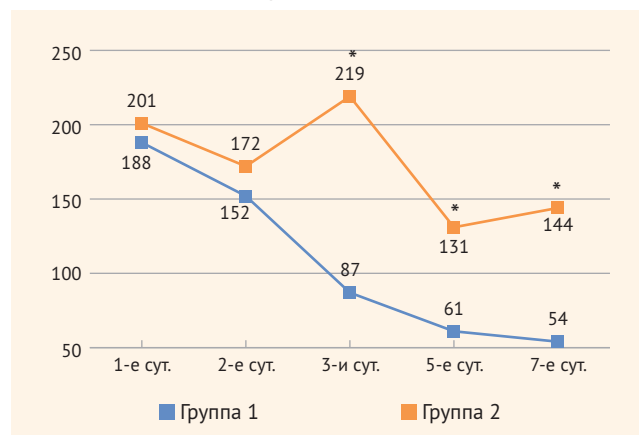
● **Figure 4.** Changes in serum creatinine levels in the comparator groups



* $p < 0,05$

● **Рисунок 5.** Динамика аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови в сравниваемых группах

● **Figure 5.** Changes in serum alanine aminotransferase (ALT) levels in the comparator groups



* $p < 0,05$

Уровни общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови не были повышены и не различались в сравниваемых группах на всех этапах исследования. Однако при анализе печеночных трансаминаз обратил на себя внимание тот факт, что на 1-е сут. содержание АЛТ было повышено в обеих группах, но различий между группами не было обнаружено. Однако уже с 3-х сут. выявлена разнонаправленная динамика значений данного показателя. Так, в группе 1 с 3-х по 7-е сут. происходило снижение АЛТ до нормальных величин, а в группе 2 – на 3-и сут. происходило повышение значений данного параметра, и на 7-е сут. уровни АЛТ были статистически значимо выше в группе 2 (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационная кишечная недостаточность является транзиторной дисфункцией кишечника в ближайшем послеоперационном периоде, которая чаще всего проявляется вздутием живота, сбросом по назогастральному зонду,

низкой толерантностью энтерального питания и отсутствием самостоятельного стула [26, 30]. Рядом авторов были описаны различные механизмы, которые включают активацию воспалительных клеток, возбуждение симпатической нервной системы, вызывающее снижение перистальтической активности кишечника, сенсбилизацию опиоидных рецепторов вследствие применения послеоперационной анальгезии и активацию спинальных рефлексов [31]. Цельный ряд исследований был посвящен лечению СКН у пациентов с тяжелым панкреатитом. Так, в исследовании М.М. Миннуллиной с соавт. [32] было показано, что раннее применение сбалансированного солевого раствора у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита хорошо переносилось и позволило подготовить желудочно-кишечный тракт к началу энтерального питания. В работе Р.Ф. Шавалиева с соавт. [33] также у пациентов с панкреатитом применение солевого энтерального раствора позволило уменьшить явления пареза желудка, проявления динамической кишечной непроходимости, а также раньше начать энтеральное питание. Наше исследование, посвященное профилактике СКН в ближайшем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов, продемонстрировало целый ряд благоприятных эффектов раннего введения солевого энтерального раствора, таких как уменьшение проявлений СКН, восстановление в более ранние сроки, по сравнению с традиционным лечением, моторики кишечника. Также следует отметить благоприятное влияние оригинального метода профилактики СКН

на динамику в течение 7 сут. послеоперационного периода маркеров почечного и печеночного повреждения – креатинин и АЛТ сыворотки крови. По-видимому, СЭР, являясь действительно сбалансированным электролитным раствором, с pH, близким к пристеночному химусу тощей кишки человека, и невысокой осмолярностью, позволяет на уровне щеточной каймы энтероцитов нормализовать сложные перфузионные и водно-электролитные взаимоотношения, тем самым активируя систему пристеночного пищеварения и нормализуя моторику кишечника.

ВЫВОДЫ

Применение энтеральных солевых растворов с целью профилактики развития СКН у пациентов после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением является оправданным. Применение СЭР в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с высоким риском правожелудочковой недостаточности, а также перенесших трансплантацию сердца, способствовало стабилизации состояния пациента, снижению выраженности проявлений кишечной недостаточности, раннему восстановлению моторики кишечника, поддержанию водно-электролитного гомеостаза, профилактике развития органных дисфункций.



Поступила / Received 01.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025

Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- McSweeney ME, Garwood S, Levin J, Marino MR, Wang SX, Kardatzke D et al. Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: Can outcome be predicted from preoperative risk factors? *Anesth Analg*. 2004;98(6):1610–1617. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000113556.40345.2E>.
- Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation. An analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg*. 2005;241(6):895–901. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164173.05762.32>.
- Goleanu V, Alecu L, Lazar O. Acute mesenteric ischemia after heart surgery. *Chirurgia*. 2014;109(3):402–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956349>.
- Croome KP, Kiai B, Fox S, Quantz M, McKenzie N, Novcik RJ. Comparison of gastrointestinal complications in on-pump versus off pump coronary artery bypass grafting. *Can J Surg*. 2009;52(2):125–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399207>.
- Ohri SK, Desai JB, Gaer JA, Roussak JB, Hashemi M, Smith PL, Taylor KM. Intra-abdominal complications following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1991;52(4):826–831. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)91219-L](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)91219-L).
- Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingöl H et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(9):763–767. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(96\)80337-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(96)80337-x).
- Dong G, Liu C, Xu B, Jing H, Li D, Wu H. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:108. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-108>.
- Filsoufi F, Rahmani PB, Castillo JG, Scurlock C, Legnani PE, Adams DH. Predictors and outcome of complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg*. 2007;246(2):323–329. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180603010>.
- McNicol L, Lipcsey M, Bellomo R, Parker F, Poustie S, Liu G, Kattula A. Pilot alternating treatment design study of the splanchnic metabolic effects of two mean arterial pressure targets during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):721–728. <https://doi.org/10.1093/bja/aes493>.
- Elgharably H, Gamaleldin M, Ayyat KS, Zaki A, Hodges K, Kindzelski B et al. Serious Gastrointestinal Complications After Cardiac Surgery and Associated Mortality. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(4):1266–1274. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.034>.
- Allen SJ. Gastrointestinal complications and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46(2):142–149. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208431>.
- Rodriguez R, Robich MP, Plate JF, Trooskin SZ, Sellke FW. Gastrointestinal complications following cardiac surgery: A comprehensive review. *J Card Surg*. 2010;25(2):188–197. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00985.x>.
- Chor CYT, Mahmood S, Khan IH, Shirke M, Harky A. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2020;28(9):621–632. <https://doi.org/10.1177/0218492320949084>.
- Ohri SK, Velissaris T. Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. *Perfusion*. 2006;21(4):215–223. <https://doi.org/10.1191/0267659106pf8710a>.
- Doguet F, Litzler PY, Tamion F, Richard V, Hellot MF, Thuilleux C et al. Changes in mesenteric vascular reactivity and inflammatory response after cardiopulmonary bypass in a rat model. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):2130–2137. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.10.034>.
- Попова ТС. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина; 1991. 240 с.
- Климович ИН, Маскин СС, Абрамов ПВ. Патогенез синдрома кишечной недостаточности при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Новости хирургии*. 2017;25(1):71–77. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.1.71>.
- Klimovich IN, Maskin SS, Abramov PV. Pathogenesis of Intestinal Insufficiency Syndrome in Upper Gastrointestinal Tract Bleedings. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(1):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.1.71>.
- Reintam A, Kern H, Starkopf J. Defining gastrointestinal failure. *Acta Clin Belg*. 2007;62(Suppl. 1):168–172. <https://doi.org/10.1179/acb.2007.62.s1.022>.
- Rombeau JL, Takala J. Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med*. 1997;23(4):476–479. <https://doi.org/10.1007/s001340050361>.
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe ShE. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014;94(2):329–354. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>.

21. Simić O, Strathausen S, Hess W, Ostermeyer J. Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 1999;7(4):419–424. [https://doi.org/10.1016/s0967-2109\(99\)00008-3](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(99)00008-3).
22. Sever K, Ozbek C, Goktas B, Bas S, Ugurlucan M, Mansuroglu D. Gastrointestinal complications after open heart surgery: incidence and determinants of risk factors. *Angiology.* 2014;65(5):425–429. <https://doi.org/10.1177/0003319713482357>.
23. Behm B, Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(2):71–80. <https://doi.org/10.1053/cgh.2003.50012>.
24. You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Liu Y, Qian Y et al. Zusanli (ST36) Acupoint Injection with Neostigmine for Paralytic Postoperative Ileus following Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: a Randomized Clinical Trial. *J Cancer.* 2018;9(13):2266–2274. <https://doi.org/10.7150/jca.24767>.
25. Petersen PC, Balakrishnan B, Vitola B, Hong JC. Case report series of a novel application of neostigmine to successfully relieve refractory ileus status post-pediatric orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2019;23(7):e13564. <https://doi.org/10.1111/petr.13564>.
26. Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg.* 2003;138(2):206–214. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.2.206>.
27. Sagar PM, Kruegener G, MacFie J. Nasogastric intubation and elective abdominal surgery. *Br J Surg.* 1992;79(11):1127–1131. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800791105>.
28. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2008;12(4):R90. <https://doi.org/10.1186/cc6958>.
29. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care.* 2017;21(1):188. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1780-4>.
30. Zhang G, Wu N, Liu H, Lv H, Yao Z, Li J. Case control study of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass heart surgery. *Perfusion.* 2009;24(3):173–178. <https://doi.org/10.1177/0267659109346665>.
31. Carroll J, Alavi K. Pathogenesis and management of postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(1):47–50. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202886>.
32. Миннуллин ММ, Зефилов РА, Шавалиев РФ, Ахундов РН, Баялиева АЖ, Гарданов ШД. Особенности применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко.* 2020;7(1):58–66. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2020-7-1-58-66>.
33. Миннуллин ММ, Зефилов РА, Шавалиев РФ, Ахундов РН, Баялиева АЖ, Гарданов ШД. Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(4):254–260. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-254-260>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Лейдерман

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Лейдерман

Написание текста – И.Н. Лейдерман

Обзор литературы – В.А. Комиссарова

Сбор и обработка материала – А.О. Маричев, В.А. Комиссарова

Анализ материала – И.Н. Лейдерман, В.А. Комиссарова

Статистическая обработка – И.Н. Лейдерман, В.А. Комиссарова

Редактирование – И.Н. Лейдерман, А.О. Маричев

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Лейдерман, А.О. Маричев, В.А. Комиссарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilya N. Leyderman

Study concept and design – Ilya N. Leyderman

Text development – Ilya N. Leyderman

Literature review – Valeria A. Komissarova

Collection and processing of material – Aleksandr O. Marichev, Valeria A. Komissarova

Material analysis – Ilya N. Leyderman, Valeria A. Komissarova

Statistical processing – Ilya N. Leyderman, Valeria A. Komissarova

Editing – Ilya N. Leyderman, Aleksandr O. Marichev

Approval of the final version of the article – Ilya N. Leyderman, Aleksandr O. Marichev, Valeria A. Komissarova

Информация об авторах:

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; inl230970@gmail.com

Маричев Александр Олегович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии №7, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; doc@amarichev.ru

Комиссарова Валерия Андреевна, ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; valeriakmssrv@gmail.com

Information about the authors:

Ilya N. Leyderman, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; inl230970@gmail.com

Aleksandr O. Marichev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Clinic, Chief of Anesthesiology and Intensive Care Department, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; doc@amarichev.ru

Valeria A. Komissarova, Resident of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; valeriakmssrv@gmail.com

Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде

Д.А. Деришева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5097-1855>, one.d@mail.ru

Д.А. Яхонтов¹, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>, mich99@mail.ru

В.А. Вавилин², <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>, valentin.vavilin@frcftm.ru

В.Л. Лукинов³, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>, vitaliy.lukinov@sscc.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

³ Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 6

Резюме

Введение. Несмотря на официальное завершение пандемии COVID-19, ее отдаленные последствия продолжают оказывать значительное влияние на пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Особого внимания требуют больные ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель. Исследовать ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов РААС и сосудистого ремоделирования у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, со временем манифестации заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты со стабильной ИБС, перенесшие серологически подтвержденный COVID-19 давностью более 12 нед. ($n = 431$). Проведена стратификация на 2 группы: с впервые выявленной ИБС в постковидном периоде и с ранее диагностированной ИБС. Методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени выполнено генотипирование 11 ВНП с последующим статистическим анализом с применением критерия χ^2 и многопараметрической логистической регрессии.

Результаты. У пациентов с диагностированной ИБС до перенесенного COVID-19 в сравнении с больными de novo ИБС в постковидном периоде обнаружена значимо более высокая частота гемодинамически значимых коронарных стенозов. Пациенты не показали значимых межгрупповых различий в частоте ВНП генов *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), *AGT* (rs699), *GNB3* (rs5443), *CYP11B2* (rs1799998), *EDN* (rs 5370). Однако были идентифицированы значимые различия в частотах встречаемости гетерозиготных генотипов гена *eNOS* (rs2070744) и *ADD1* (rs4961), которые чаще встречались у больных с впервые возникшей ИБС в постковидном периоде. Напротив, гомозиготные генотипы гена *eNOS* (-786 TT), гена *ADD1* (1378 GG) и гена *eNOS* (894 GG), а также гетерозиготный генотип гена *IL-10* (1082 AG) преобладали у пациентов 2-й группы.

Выводы. Ассоциация ВНП *eNOS* (-786 TC) и (894 GG) с ИБС de novo подчеркивает потенциал генетической стратификации риска и значимость оценки эндотелиальной дисфункции в постковидном контексте.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, генетическая стратификация, генотипирование, поствирусные осложнения, ИБС de novo

Для цитирования: Деришева ДА, Яхонтов ДА, Вавилин ВА, Лукинов ВЛ. Варианты нуклеотидной последовательности генов сосудистого ремоделирования и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. *Медицинский совет*. 2025;19(16):77–85. <https://doi.org/10.21518/ms2025-389>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variants of nucleotide sequences in vascular remodeling and renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with coronary artery disease in the post-covid period

Daria A. Derisheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5097-1855>, one.d@mail.ru

Davyd A. Yakhontov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>, mich99@mail.ru

Valentin A. Vavilin², <https://orcid.org/0000-0002-9769-6512>, valentin.vavilin@frcftm.ru

Vitaliy L. Lukinov³, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>, vitaliy.lukinov@sscc.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 6, Academician Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Introduction. Despite the official end of the COVID-19 pandemic, its long-term consequences continue to significantly impact patients with cardiovascular disease. Particular attention should be paid to individuals with coronary artery disease (CAD).

Aim. To compare nucleotide sequence variants of RAAS and vascular endothelial regulation genes in CAD patients with prior COVID-19 infection (>12 weeks post-infection), stratified by CAD onset timing.

Materials and methods. The study enrolled 431 patients with stable CAD and confirmed COVID-19 (>12 weeks prior). The cohort was divided into: Group 1 – new-onset CAD post-COVID; Group 2 – pre-existing CAD before COVID-19. Real-time allele-specific PCR genotyped 11 key polymorphic loci in RAAS and endothelial regulation genes, followed by χ^2 and multivariate logistic regression analysis.

Results. The frequency of hemodynamically significant coronary artery stenosis in patients with pre-existing coronary artery disease (CAD) before COVID-19 has been found to be significantly higher than in patients with de novo CAD in the post-COVID period. The patients showed no significant between-group differences in the frequency of nucleotide sequence variants of genes *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), *AGT* (rs699), *GNB3* (rs5443), *CYP11B2* (rs1799998), *EDN* (rs 5370). However, significant differences were identified in the frequencies of heterozygous genotypes of the eNOS (rs2070744) and ADD1 (rs4961) gene, which were more common in patients with de novo CAD in the post-COVID period. In contrast, homozygous genotypes of the eNOS (-786 TT) gene, ADD1 (1378 GG) gene, and eNOS (894 GG) gene, as well as the heterozygous genotype of the IL-10 gene (1082 AG), prevailed in group 2 patients.

Conclusions. These findings enable genetic risk stratification for post-COVID cardiovascular complications. The association between eNOS polymorphisms and new-onset CAD highlights potential targets for personalized endothelial dysfunction therapy.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, genetic risk stratification, genotyping, post-COVID sequelae, new-onset CAD

For citation: Derisheva DA, Yakhontov DA, Vavilin VA, Lukinov VL. Variants of nucleotide sequences in vascular remodeling and renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with coronary artery disease in the post-covid period. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):77–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-389>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, существенно трансформировала парадигму современного здравоохранения, выявив критическую уязвимость специфических популяционных групп. Мультицентровые эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют, что возрастные пациенты, лица с метаболическими нарушениями и коморбидными состояниями, включающими хроническую почечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания, и в особенности сердечно-сосудистую патологию, характеризуются статистически значимым ухудшением клинических исходов [1, 2]. С точки зрения кардиологов, SARS-CoV-2-инфекция представляет собой уникальный патофизиологический феномен, сочетающий острые гемодинамические и метаболические нарушения, а также сердечно-сосудистую патологию, сохраняющуюся в постковидном периоде. Многочисленные исследования подтвердили, что пациенты с ИБС демонстрируют не только повышенную восприимчивость к инфекции, но и значительный риск сердечно-сосудистых событий и прогрессирования основного заболевания в отдаленном периоде [3–5]. Патогенетическая общность COVID-19 и ИБС включает несколько взаимосвязанных механизмов: гиперактивацию провоспалительных каскадов, эндотелиальную

дисфункцию, нарушение коагуляционного гемостаза и прямое кардиотоксическое действие вирусных частиц, которые усугубляют течение ИБС [6].

Одним из ключевых механизмов патогенетического воздействия SARS-CoV-2 является взаимодействие вируса с РААС через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). При этом вирусный вход в клетку опосредуется связыванием с рецептором АПФ2 при участии трансмембранных сериновых протеаз II типа. АПФ2, мембранный белок, играющий ключевую роль в расщеплении ангиотензина II до ангиотензина, выполняет вазодилатирующую функцию и выступает функциональным антагонистом ангиотензина II. Снижение активности АПФ2 при COVID-19 приводит к дисбалансу РААС, что сопровождается активацией провоспалительных и прооксидантных процессов и повышением тромбогенного потенциала [7].

Генетические полиморфизмы РААС считаются важными факторами риска развития ИБС [8]. Генетические варианты генов РААС могут влиять на тяжесть течения COVID-19, а также на риск сердечно-сосудистых осложнений в постковидном периоде, особенно у пациентов с ИБС. Так, проведенные исследования выявили, что SARS-CoV-2-инфекция активирует каскад молекулярных процессов, приводящих к развитию геномной нестабильности и значительному увеличению частоты возникновения генетических вариаций. Эти нарушения создают предпосылки для формирования клеточных

популяций с патологически измененным профилем мутагенеза, характеризующихся аномально высокой скоростью накопления различных типов генетических повреждений и утратой нормальных механизмов контроля клеточного деления [9, 10]. Многочисленные исследования свидетельствуют о выраженном генетическом полиморфизме ключевых компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На молекулярно-генетическом уровне установлены устойчивые ассоциации полиморфных вариантов генов *AGT*, *ACE1*, *AGTR1* и *AGTR2* с повышенным риском ССЗ. Особый научный интерес представляет инсерционно-делеционный полиморфизм *I/D* (rs1799752) гена *ACE1*, который является наиболее изученным генетическим маркером сердечно-сосудистого риска [11]. Мета-анализ J. Wang et al. подтверждает значимую ассоциацию данного полиморфизма с широким спектром кардиоваскулярных нарушений [12]. Полиморфизм rs4762 гена *AGT* демонстрирует выраженную корреляцию с развитием артериальной гипертензией, причем наибольший риск отмечается у носителей генотипов *521 TT* и *521CT* [12]. Аналогичным образом полиморфные варианты гена *AGTR1* (rs5186), в частности генотипы *1166CC* и *1166TT*, ассоциированы с повышенной вероятностью развития артериальной гипертензии и ее осложнений. Подтверждена значимость Т-аллеля как независимого фактора риска ИБС [13]. Особого внимания заслуживает установленная взаимосвязь данного аллельного варианта с повышенной вероятностью развития острого инфаркта миокарда [14], что подчеркивает его клиническую значимость в прогнозировании тяжелых сердечно-сосудистых событий.

В систематическом обзоре влияния генетических полиморфизмов *ACE2* (rs2106809 и rs2074192) на гендерную восприимчивость к COVID-19 было показано, что полиморфизмы rs2106809 и rs2074192 влияют на экспрессию АПФ2 и могут объяснять разную восприимчивость к инфекции. Так, у мужчин чаще встречаются варианты генотипы (например, *TT* для rs2074192), ассоциированные с повышенным риском, тогда как у женщин преобладают референсные или гетерозиготные варианты [15]. Однако в другом исследовании экспрессия АПФ2 не была существенно связана с полом/тяжестью заболевания среди итальянских пациентов с COVID-19 [16].

Учитывая ключевую роль системы РААС как в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так и в механизмах SARS-CoV-2-инфекции, становится очевидной необходимость комплексного изучения влияния генетического полиморфизма компонентов РААС на патофизиологические механизмы прогрессирования ИБС в постковидном периоде. Особый интерес представляет исследование потенциальных взаимосвязей полиморфных вариантов генов РААС с особенностями клинического течения и отдаленными исходами у пациентов с коронарной патологией, перенесших COVID-19.

Цель – исследовать возможную ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и сосудистого ремоделирования у пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, со временем манифестации заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное одномоментное исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с соблюдением международных этических стандартов и национальных нормативных требований. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (протокол №149 от 20.12.2022 г.). В исследование включались пациенты европеоидной расы в возрасте 40–70 лет со стабильной ИБС, перенесшие серологически подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 давностью более 12 нед.

Критерии включения: больные стабильной ИБС в возрасте 40–70 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия; документированная серологически SARS-CoV-2-инфекция давностью более 12 нед.

Критерии исключения: проявления острой респираторной вирусной инфекции либо клинические или лабораторные данные, указывающие на возможный острый период течения COVID-19 на момент обследования пациента; инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 мес.; ХСН IV ФК (NYHA); имплантированный электрокардиостимулятор; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; психические заболевания; морбидное ожирение.

Причины госпитализаций больных со стабильной ИБС включали необходимость проведения плановых интервенций, таких как коронарная ангиография, коронарная ангиопластика, даже несмотря на стабильный характер заболевания. Также больные могли быть направлены на госпитализацию в связи с появлением побочных эффектов или недостаточной эффективностью текущей медикаментозной терапии, что требовало пересмотра назначения лекарственных препаратов и их дозировок. Дополнительным фактором была нестабильность артериального давления, требующая наблюдения и коррекции.

Обследован 431 пациент, 241 из которых выполнено комплексное молекулярно-генетическое исследование. В рамках исследования проводилась стратификация пациентов в зависимости от времени манифестации ИБС относительно перенесенной COVID-19-инфекции. Генетический анализ включал определение вариантов нуклеотидной последовательности (ВПН) РААС: гена ангиотензиногена *AGT* (521 C > T, rs4762), *AGT* (704 T > C, rs699), гена рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (1166 A > C, rs5186), гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (Del287 INS/DEL rs1799752), гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (-344 C > T, rs1799998). Также определили ВПН генов эндотелиальной и гладкомышечной регуляции сосудов – гена G-белка β 3-субъединицы *GNB3* (825 C > T, rs5443), гена аддуцина-1 *ADD1* (1378 G > T, rs4961), гена эндотелина-1 *EDN* (594 G > T, p.Lys198Asn, rs5370), гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (-786 T > C, rs2070744) и гена интерлейкина-10 *IL-10* (1082 A > G, rs1800896), модулирующего уровень воспаления. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови.

Полимеразную цепную реакцию с детекцией в реальном времени проводили на оборудовании RBfast (АО «Вектор Бест», Новосибирск).

Частоты полиморфных вариантов генов, полученные в исследовании, сопоставляли с таковыми из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers [17]. Частоты генотипов проверяли на соответствие с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга.

Всем больным выполнено общеклиническое и инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ), коронароангиография.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Ненормальные по критерию Шапиро – Уилка непрерывные распределения возраста, ИМТ и длительности стенокардии выражены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (Me [Q1; Q3]) и сравнивались между группами U-критерием Манна – Уитни. Бинарные показатели пола, заболеваний, поражений коронарных сосудов, генотипов, аллелей представлены через количество и частоту (n, %), а их различия между группами тестировались точным критерием Фишера. Для частот генотипов согласие с законом Харди – Вайнберга проверялось точным тестом равновесия, множественные сравнения корректировались методом Хохберга. Все критерии сравнения были двусторонними. Для уровней $p < 0,05$ различия принимались за значимые.

Расчеты статистики произведены на базовых пакетах R (версия 4.1.3) и Hardy Weinberg (версия 1.7.8) в IDE Rstudio (версия 2025.05.0+496).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от времени дебюта стабильной ИБС в контексте перенесенной COVID-19 больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 195 больных с ИБС, впервые диагностированной в постковидном периоде, во 2-ю группу – 236 больных с установленным диагнозом ИБС до инфицирования COVID-19.

Основные клинико-анамнестические характеристики больных представлены в *табл. 1*.

Больные обеих групп были сопоставимы по полу (59,4% vs 67,3% мужчин, $p = 0,107$), однако пациенты 1-й группы оказались статистически значимо моложе (61,00 [55,00; 65,00] vs 62,00 [57,00; 66,00] лет, $p = 0,009$) и имели меньший ИМТ (28,73 [25,86; 32,28] vs 31,02 [27,97; 34,94] кг/м², $p < 0,001$). Среднетяжелое течение инфекции в остром периоде значимо чаще отмечалось во 2-й группе (46,1% vs 58,4%, $p = 0,012$). Частота артериальной гипертензии была сопоставима между группами (98,4% vs 97,4%, $p = 0,706$). Ангиографическое обследование обнаружило значимо большую частоту гемодинамически значимых поражений коронарного русла (более 70%) у больных 2-й группы (67,6% vs 86,0%, $p < 0,001$). Была выявлена сопоставимая частота мультифокального атеросклероза в обеих группах (76,9% против 78,8%, $p = 0,351$), что может свидетельствовать о системном

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов анализируемых групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients in the analysis groups

Показатель	1-я группа n = 195	2-я группа n = 236	p
Пол (мужской), n (%)	116 (59,4%)	159 (67,3%)	0,107
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	61,00 [55,00; 65,00]	62,00 [57,00; 66,00]	0,009*
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	28,73 [25,86; 32,28]	31,02 [27,97; 34,94]	<0,001*
Среднетяжелая степень течения COVID-19, n (%)	90 (46,1%)	138 (58,4%)	0,012*
Длительность стенокардии, лет, Me [Q1; Q3]	1,0 [0,5; 2,0]	7,0 [4,0; 11,0]	<0,001*
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	192 (98,4%)	230 (97,4%)	0,706
Мультифокальный атеросклероз с поражением от 2 сосудистых бассейнов, n (%)	150 (76,9%)	186 (78,8%)	0,351
Неизмененные коронарные сосуды, n (%)	17 (8,7%)	5 (2,1%)	0,003*
Гемодинамически значимое поражение коронарных сосудов, n (%)	132 (67,6%)	203 (86,0%)	<0,001*
Многососудистое поражение (более 3 коронарных артерий), n (%)	28 (14,3%)	44 (18,6%)	0,246
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	53 (27,1%)	121 (51,2%)	<0,001*

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

характере атеросклеротического процесса независимо от временной связи с COVID-19-инфекцией. Частота многососудистого поражения (>3 коронарных артерий) также не демонстрировала статистически значимых различий между группами (14,3% против 18,3%, $p = 0,246$). Постинфарктный кардиосклероз диагностировали чаще во 2-й группе пациентов (51,2% против 27,1%, $p < 0,001$), хотя у 27,1% больных 1-й группы ИБС манифестировала с острого инфаркта миокарда.

Частота генотипов и аллелей изучаемых вариантов нуклеотидных полиморфизмов в сравниваемых группах больных представлена в *табл. 2*.

В обеих группах обнаружены сходные показатели частоты встречаемости генотипов и аллелей генов AGT (521 C/T), AGTR1 (1166 A/C), ACE (Del287 INS/DEL), AGT (704 T/C), GNB3 (825 C/T), CYP11B2 (-344 C/T), а также

● **Таблица 2 (начало).** Распределение частот генотипов и аллелей изученных однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС

● **Table 2 (starting).** Distribution of genotype and allele frequencies of the studied SNPs in patients with stable CAD according to the time of its onset

Группы (n)	Генотип (n, %)			Аллель, %		Точный тест равновесия Харди – Вайнберга, p	Точный крите- рий Фишера, p
521 C > T (rs4762) гена AGT							
	CC	CT	TT	C	T		
I (n = 117)	87 (74,4%)	27 (23,1%)	3 (2,6%)	85,9	14,1	0,698	P1-P2 0,446 P3-P4 0,429 P5-P6 > 0,999
II (n = 124)	98 (79,0%)	23 (18,5%)	3 (2,4%)	88,3	11,7	0,210	
287 INS/DEL (rs1799752) гена ACE							
	INS/INS	INS/ DEL	DEL/DEL	INS	DEL		
I (n = 117)	32 (27,4%)	60 (51,3%)	25 (21,4%)	53,0	47,0	0,853	P1-P2 0,170 P3-P4 0,607 P5-P6 0,451
II (n = 124)	24 (19,4%)	68 (54,8%)	32 (25,8%)	46,8	53,2	0,280	
704 T > C (rs699) гена AGT							
	TT	TC	CC	T	C		
I (n = 117)	21 (17,9%)	62 (53,0%)	34 (29,1%)	44,4	55,6	0,574	P1-P2 0,607 P3-P4 0,247 P5-P6 0,104
II (n = 124)	19 (15,3%)	56 (45,2%)	49 (39,5%)	37,9	62,1	0,707	
1166 A > C (rs5186) гена AGTR1							
	AA	AC	CC	A	C		
I (n = 117)	69 (59,0%)	38 (32,5%)	10 (8,5%)	75,2	24,8	0,211	P1-P2 0,792 P3-P4 > 0,999 P5-P6 0,455
II (n = 124)	76 (61,3%)	41 (33,1%)	7 (5,6%)	77,8	22,2	0,605	
344 C > T (rs1799998) гена CYP11B2							
	CC	CT	TT	C	T		
I (n = 117)	30 (25,6%)	53 (45,3%)	34 (29,1%)	48,3	51,7	0,355	P1-P2 0,772 P3-P4 0,303 P5-P6 0,134
II (n = 124)	34 (27,4%)	65 (52,4%)	25 (20,2%)	53,6	46,4	0,720	
825 C > T (rs5443) гена GNB3							
	CC	CT	TT	C	T		
I (n = 117)	45 (38,5%)	48 (41,0%)	24 (20,5%)	59,0	41,0	0,125	P1-P2 0,790 P3-P4 0,427 P5-P6 0,180
II (n = 124)	45 (36,5%)	44 (35,5%)	35 (28,2%)	54,0	46,0	0,001	
-1082 A > G (rs1800896) гена IL-10							
	AA	AG*	GG	A	G		
I (n = 117)	19 (16,2%)	42 (35,9%)	56 (47,9%)	34,2	65,8	0,039	P1-P2 0,861 P3-P4 0,05* P5-P6 0,089
II (n = 124)	19 (15,3%)	60 (48,4%)	45 (36,3%)	39,5	60,5	>0,999	
1378 G > T (rs4961) гена ADD1							
	GG*	GT*	TT	G	T		
I (n = 117)	72 (61,5%)	42 (35,9%)	3 (2,6%)	79,5	20,5	0,398	P1-P2 0,05* P3-P4 0,05* P5-P6 > 0,999
II (n = 124)	91 (73,4%)	30 (24,2%)	3 (2,4%)	85,5	14,5	0,731	
594 G > T (p, Lys198Asn) (rs 5370) гена EDN							
	GG	GT	TT	G	T		
I (n = 117)	71 (60,7%)	33 (28,2%)	13 (11,1%)	74,8	25,2	0,012	P1-P2 > 0,999 P3-P4 0,404 P5-P6 0,094
II (n = 124)	76 (61,3%)	42 (33,9%)	6 (4,8%)	78,2	21,8	0,796	

● **Таблица 2 (окончание).** Распределение частот генотипов и аллелей изученных однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от времени дебюта ИБС

● **Table 2 (ending).** Distribution of genotype and allele frequencies of the studied SNPs in patients with stable CAD according to the time of its onset

Группы (n)	Генотип (n, %)			Аллель, %		Точный тест равновесия Харди – Вайнберга, p	Точный крите- рий Фишера, p
894 G > T (rs1799983) гена eNOS							
	GG*	GT*	TT	G	T		
I (n = 117)	58 (49,6%)	53 (45,3%)	6 (5,1%)	72,2	27,8	1,9	P1-P2 0,05* P3-P4 0,034* P5-P6 0,094
II (n = 124)	77 (62,1%)	39 (31,5%)	8 (6,5%)	77,8	22,2	1,3	
-786 T > C (rs2070744) гена eNOS							
	TT*	CT*	CC	T	C		
I (n = 117)	45 (38,5%)	59 (50,4%)	13 (11,1%)	63,7	36,3	0,93	P1-P2 > 0,999 P3-P4 0,05* P5-P6 0,05*
II (n = 124)	64 (51,6%)	47 (37,9%)	13 (10,5%)	70,6	29,4	1,0	

* Статистически значимое различие между группами на уровне $p < 0,05$; P1-P2 – различия между группами 1 и 2 в частоте референсного гомозиготного генотипа; P3-P4 – различия между группами 1 и 2 в частоте гетерозиготного генотипа; P5-P6 – различия между группами 1 и 2 в частоте вариантного гомозиготного генотипа.

EDN (594 G > T, p.Lys198Asn). В группе больных с ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19, наблюдалась достоверно значимо более высокая частота гетерозиготного генотипа GA гена CRP (1082 G > A) (48,4% vs 35,9%, $p = 0,050$) и соответствующее снижение частоты гомозиготного генотипа GG (36,3% vs 47,9%, $p = 0,089$). В 1-й группе выявлено умеренное отклонение от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,045$), что может указывать на возможное влияние отбора и особенности формирования выборки. Полиморфизм rs4961 гена ADD1 демонстрирует статистически значимые различия в распределении генотипов между группами, что может свидетельствовать о различном вкладе этого генетического варианта в патогенез ИБС в зависимости от временной связи с COVID-19-инфекцией. Частота вариантного гомозиготного генотипа 1378TT гена ADD1 по rs4961 была статистически значимо выше во 2-й группе, а гетерозиготного генотипа 1378 GT – в 1-й (35,9%, $n = 42$). Выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов eNOS по ВНП 894 G > T (rs1799983) между группами: референсный гомозиготный генотип 894 GG преобладал во 2-й группе, а гетерозиготный 894 GT – в 1-й. Для генотипов eNOS по варианту -786 T > C (rs2070744) установлена более высокая частота гетерозиготного генотипа -786 TC в 1-й группе (50,4%, $n = 59$), а во 2-й – 37,9% ($n = 47$, $p = 0,050$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значимые различия в клинико-ангиографической характеристике пациентов с ИБС в зависимости от времени дебюта заболевания в контексте перенесенной COVID-19-инфекции. Большая частота среднетяжелого течения инфекции в остром периоде во 2-й группе ($p = 0,012$) согласуется с данными метаанализа, демонстрирующими повышенный риск

осложнений COVID-19 у пациентов с установленной ИБС [18]. Полученные данные выявили значимые различия поражения коронарного русла у пациентов с ИБС в зависимости от сроков перенесенной COVID-19-инфекции. Более высокая частота гемодинамически значимых стенозов (>70%) во 2-й группе (86,0% против 67,6%, $p < 0,001$) может свидетельствовать о более агрессивном течении атеросклероза у пациентов, перенесших COVID-19. Полученные данные позволяют предположить, что выявленные различия в степени поражения коронарного русла могут быть обусловлены как более длительным течением ИБС во 2-й группе, так и модулирующим влиянием сроков перенесенной COVID-19-инфекции на прогрессирование коронарного атеросклероза. Этот факт согласуется с современными представлениями о провоспалительном и протромботическом воздействии SARS-CoV-2 на сосудистую стенку, что потенциально ускоряет прогрессирование коронарного атеросклероза [19]. Сопоставив частота распространенности мультифокального атеросклероза в обеих группах (76,9% vs 78,8%, $p = 0,351$) подчеркивает системный характер сосудистого поражения независимо от COVID-19. Это подтверждает гипотезу о том, что атеросклероз является генерализованным процессом, а инфекция может выступать в роли дополнительного триггера его клинической манифестации [20, 21]. Отсутствие значимых различий в частоте многососудистого поражения (>3 артерий) между группами (14,3% vs 18,3%, $p = 0,246$) может указывать на то, что COVID-19 не является самостоятельным фактором, определяющим экстенсивность коронарного поражения, но может модулировать тяжесть уже существующего атеросклеротического процесса.

Был выявлен комплекс генетических особенностей, ассоциированных с развитием ИБС в контексте перенесенной COVID-19-инфекции. Изучены варианты нуклеотидной последовательности генов AGT (521 C/T),

AGT (704T/C), AGTR1 (1166 A/C), ACE (Del287 INS/DEL rs1799752), CYP11B2 (-344 C/T), GNB3 (825 C/T), ADD1 (1378 G > T1), EDN (594 G > T, p.Lys198Asn), eNOS (-786 T > C), IL-10 (1082 A > G, rs1800896) у 241 больного стабильной ИБС в постковидном периоде давностью более 12 нед. в зависимости от времени дебюта ИБС по отношению к перенесенной COVID-19. Полученные данные демонстрируют как общие, так и принципиально различные компоненты в генетической архитектуре заболевания в зависимости от временной связи с SARS-CoV-2-инфекцией. Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы (AGT 521 C > T и 704 T > C, AGTR 1 1166 A > C, AGTR 1675 G > A, ACE Del287 INS > DEL, CYP11B2 344 C > T) и других ключевых регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза (GNB3 825 C > T, EDN 594 G > T) не выявил статистически значимых межгрупповых различий. Это свидетельствует об универсальности базовых молекулярных механизмов развития ИБС, независимых от перенесенного COVID-19. Особого внимания заслуживает сохранение равновесия Харди – Вайнберга для этих локусов, что подтверждает репрезентативность выборок. Как демонстрирует Shahid, генетические варианты PAAC, включая полиморфизмы AGT и AGTR1, предрасполагают к агрессивному течению сердечно-сосудистых заболеваний. Наши данные о преобладании гемодинамически значимых стенозов и постинфарктного кардиосклероза у пациентов после COVID-19 согласуются с этой моделью, предполагая синергию вирусиндуцированного повреждения эндотелия и генетического фона [22]. Анализ литературных данных демонстрирует неоднозначность роли полиморфизма I/D гена ACE1 в течении COVID-19. Имеются указания на негативное влияние генотипа DD на тяжесть симптомов [23] и на парадоксальную ассоциацию генотипа II с повышенным риском неблагоприятных исходов в различных популяциях [24].

Выявленные нами различия в распределении полиморфизмов генов IL-10, ADD1 и eNOS указывают на потенциальные механизмы постковидного сердечно-сосудистого риска. Более высокая частота гетерозиготного генотипа 1082 AG гена IL-10 в группе ИБС, диагностированной до перенесенной COVID-19 (48,4% vs 35,9%, $p = 0,05$), может отражать длительную активацию воспалительных каскадов при хронической ИБС и возможный протективный эффект гомозиготного G/G при постковидных состояниях. Наши данные о роли полиморфизма гена IL-10 (1082AG) частично согласуются с исследованием 2021 г. E. Paigo-Castineira et al., которые обнаружили ассоциацию этого локуса с тяжестью COVID-19 [25]. Однако в отличие от нас они не выявили связи с кардиальными осложнениями, что может объясняться различиями в дизайне исследований, т. к. изучалась общая популяция без акцента на предшествующую ИБС. Эти различия подчеркивают важность учета преморбидного сердечно-сосудистого фона при оценке генетических предикторов постковидных осложнений. В исследовании S.J.A. Abbood et al. было продемонстрировано, что полиморфизм rs1800896 в гене IL10 оказывает влияние на уровень экспрессии IL-10, тем самым модулируя иммунный ответ при COVID-19. Однако степень

и направленность этого эффекта варьировались в зависимости от штамма SARS-CoV-2 [26].

Статистически значимые различия в распределении полиморфизмов eNOS (894 G > T и -786 T > C) подчеркивают ключевую роль оксида азота в патогенезе ИБС в постковидном периоде. Более высокая частота аллеля -786 T у больных стабильной ИБС, диагностированной в доковидном периоде (70,6% vs 63,7%, $p = 0,050$), согласуется с данными о его ассоциации с атеросклеротическим ремоделированием у больных ИБС, расширяет понимание роли полиморфизмов eNOS в условиях пандемии COVID-19, подчеркивая важность временного фактора в генетико-клинических корреляциях [27]. Исследование M. Nakayama et al. продемонстрировало, что T-786→C-мутация в 5'-фланкирующей области гена eNOS приводит к снижению промоторной активности и уменьшению синтеза оксида азота (NO), что способствует развитию коронарного спазма и, как следствие, ИБС [28]. Эти данные подтверждают ключевую роль эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом NO, в патогенезе ССЗ [29]. Более высокая частота гетерозигот -786 CT у больных с впервые диагностированной ИБС в постковидном периоде (50,4% vs 37,9%, $p = 0,05$) позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может усугублять генетически обусловленную эндотелиальную дисфункцию, связанную с данным генетическим вариантом. ВНП TT и CT ассоциированы с повышенной восприимчивостью к эндотелиальной дисфункции, что может быть обусловлено снижением промоторной активности гена и нарушением NO-зависимой вазодилатации.

α -аддуцин – белок, регулирующий кальциевые и натриевые каналы в сосудистой стенке, участвует в контроле сосудистого тонуса и артериального давления. Полиморфизм в гене ADD1 (Gly460Trp) ассоциирован с повышенным риском ССЗ, включая артериальную гипертензию, атеросклероз и инфаркт миокарда. Носители аллеля 460Trp имеют повышенную предрасположенность к каротидному атеросклерозу и ишемическому инсульту, что связано с улучшенной реабсорбцией натрия в почках и повышенной сосудистой чувствительностью к давлению, что ускоряет развитие сосудистых заболеваний [30]. Наши данные о роли полиморфизмов eNOS и ADD1 согласуются с концепцией генетической предрасположенности к постковидным осложнениям, предложенной Zeber, Pääbo в 2021 г. [31]. В острой ситуации (инфекция COVID-19) благоприятной, по-видимому, является способность к высокому уровню экспрессии eNOS на уровне мРНК и белка, которая обеспечивается аллельным вариантом -786T промотора. Согласно данным Doshi et al., количество мРНК и белка eNOS в образцах миокарда пациентов, имевших генотипы -786 TT, превышало их содержание примерно в 1,5 раза в образцах пациентов, имевших генотипы -786 TC и -786 CC [32].

На длительных отрезках времени под влиянием различных воздействий с учетом взаимодействий активных форм азота и кислорода эта способность может проявлять себя как фактор риска ИБС. Однако требуются дополнительные исследования для определения клинической значимости этих находок. Генетический анализ позволил

выявить пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности генов, предрасполагающими к развитию ИБС в постковидном периоде, в перечень полиморфизмов которых включены высокая частота носительства генотипа *786 TC* гена *eNOS* (ВНП *786 T > C*, rs2070744), генотипа *1378 GT* гена *ADD1* (ВНП *1378 G > T*, rs4961), генотипа *GT 894* гена *eNOS* (ВНП *894G > T*, rs1799983).

Полученные в исследовании результаты подтверждают актуальность проблемы оценки немодифицируемых факторов риска, а именно генетических маркеров развития ИБС в постковидном периоде и ухудшения течения ИБС на фоне перенесенного ранее COVID-19.

ВЫВОДЫ

Были обнаружены значимые различия в клинико-ангиографических и генетических характеристиках больных в зависимости от временной связи дебюта ИБС с перенесенной COVID-19-инфекцией. У пациентов со стабильной ИБС, диагностированной до COVID-19, обнаружено статистически значимое преобладание гемодинамически значимых коронарных стенозов (>70%) и постинфарктного кардиосклероза. Однако распространенность мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарного русла не различалась между группами, подтверждая системный характер атеросклеротического процесса независимо от COVID-19. Генетический анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов ключевых регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза (генов *PAAC*, *eNOS*,

IL-10, *ADD1*) выявил как общие патогенетические механизмы, так и различия в генетической архитектуре заболевания. Особый интерес представляют ассоциации ВНП генов *eNOS* (*894 G > T* и *-786 T > C*) и *IL-10* (*1082 A > G*) с особенностями течения ИБС в постковидном периоде. Полученные результаты подчеркивают важность учета генетических факторов риска при оценке кардиоваскулярных исходов у пациентов после COVID-19 и необходимость разработки персонализированных подходов к ведению таких больных.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, требующих внимания. Прежде всего, отсутствие контрольной группы пациентов со стабильной ИБС без перенесенного COVID-19 не позволяет в полной мере дифференцировать специфические постковидные изменения от фоновых патологических процессов. Кроме того, ограниченная географическая представленность выборки может не отражать всего спектра генетического разнообразия популяции, что обуславливает необходимость осторожной интерпретации полученных результатов.

Несмотря на эти ограничения, проведенная работа формирует важную основу для дальнейших исследований. Планируемое расширение исследования за счет многоцентрового дизайна, увеличения выборки и включения дополнительных контрольных групп позволит более точно оценить вклад генетических факторов в прогрессирование ИБС после COVID-19.



Поступила / Received 21.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025
Принята в печать / Accepted 23.07.2025

Список литературы / References

- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrestl et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009–1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>.
- Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline J, Zhang Z, Liu Y et al. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1450470. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1450470>.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):497. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Cai M, Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z, Topol EJ. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med*. 2024;30:1564–1573. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02987-8>.
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- Lu X, Liu Z, Cui Q, Liu F, Li J, He L et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(18):1702–1711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac131>.
- Maştaleru A, Cojocariu SA, Oancea A, Leon-Constantin MM, Dumitrescu M, Tarniceriu CC et al. Genetic polymorphisms in a familial hypercholesterolemia population from North-Eastern Europe. *J Pers Med*. 2022;12(3):429. <https://doi.org/10.3390/jpm12030429>.
- Victor J, Jordan T, Lamkin E, Ike K, March A, Frere J et al. SARS-CoV-2 hijacks host cell genome instability pathways. Research Square. Preprint (Version 1), 14 April 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1556634/v1>.
- Sever P, Johnston SL. The renin-angiotensin system and SARS-CoV-2 infection: a role for the ACE2 receptor? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320926911. <https://doi.org/10.1177/1470320320926911>.
- Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2000;410(2-3):289–302. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00822-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00822-0).
- Amara A, Mrad M, Sayeh A, Lahideb D, Wehaibi TA, Ghazouani E et al. The effect of ACE I/D polymorphisms alone and with concomitant risk factors on coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):157–163. <https://doi.org/10.1177/1076029616679505>.
- Wang WZ. Association between the T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):59–65. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010>.
- Suleiman AA, Rafaa TA, Alrawi AM, Dawood MF. The impact of ACE2 genetic polymorphisms (rs2106809 and rs2074192) on gender susceptibility to COVID-19 infection and recovery: A systematic review. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*. 2021;2(3):167–180. <https://doi.org/10.47419/bjabs.v2i03.53>.
- Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging*. 2020;12(11):10087–10098. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>.
- 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Loomba L, Samaan S, Burroughs P et al. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(7):563–570. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>.
- Литвиненко РИ, Гайдук СВ, Суржилов ПВ, Велибеков РТ. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция: сходство иммуновоспалительных механизмов. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6-1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293>. Litvinenko RI, Gayduk SV, Surzhikov PV, Velibekov RT. Atherosclerosis and novel coronavirus infection: similarity of immune-inflammatory mechanisms. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(6-1). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32293>.

21. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
22. Shahid M, Rehman K, Akash MSH, Kamal S, Elsaman T. Genetic polymorphism in angiotensinogen and its association with cardiometabolic diseases. *Metabolites*. 2022;12(12):1291. <https://doi.org/10.3390/metabo12121291>.
23. Yamamoto N, Nishida N, Yamamoto R, Gojobori T, Shimotohno K, Mizokami M. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 1 gene polymorphism and phenotypic expression of COVID-19 symptoms. *Genes*. 2021;12:1572. <https://doi.org/10.3390/genes12101572>.
24. Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, López-Larrea C, Amado-Rodríguez L, Lopez-Alonso I et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 2020;762:145102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>.
25. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):92–98. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>.
26. Abbood SJA, Anvari E, Fateh A. Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800871, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants. *Hum Genomics*. 2023;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00468-6>.
27. Bhat MA, Singh J, Goyal S, Sandhu JS. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in North Indian Punjabi Population. *Biochem Genet*. 2022;60(6):2120–2136. <https://doi.org/10.1007/s10528-022-10208-5>.
28. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864–2870. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2864>.
29. Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):106–109. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.05.001>.
30. Van Rijn MJE, Bos MJ, Yazdanpanah M, Isaacs A, Arias-Vásquez A, Koudstaal PJ et al. α -Adducin Polymorphism, Atherosclerosis, and Cardiovascular and Cerebrovascular Risk. *Stroke*. 2007;38(3):900–905. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257978.70382.83>.
31. Zeberg H. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is associated with protection against HIV. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(9):e2116435119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116435119>.
32. Doshi A, Ziolo M, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010;16(4):314–319. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.013>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов
 Концепция и дизайн исследования – Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов
 Написание текста – Д.А. Деришева
 Сбор и обработка материала – Д.А. Деришева
 Обзор литературы – Д.А. Деришева
 Анализ материала – Д.А. Деришева, В.А. Вавилин, Д.А. Яхонтов
 Статистическая обработка – В.Л. Лукинов
 Редактирование – Д.А. Яхонтов, В.А. Вавилин, В.Л. Лукинов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Деришева, Д.А. Яхонтов, В.А. Вавилин

Contribution of authors:

Concept of the article – Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov
 Study concept and design – Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov
 Text development – Daria A. Derisheva
 Collection and processing of material – Daria A. Derisheva
 Literature review – Daria A. Derisheva
 Material analysis – Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin
 Statistical processing – Vitaliy L. Lukinov
 Editing – Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin, Vitaliy L. Lukinov
 Approval of the final version of the article – Daria A. Derisheva, Davyd A. Yakhontov, Valentin A. Vavilin

Информация об авторах:

Деришева Дарья Александровна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; SPIN-код: 9797-7729; Author ID: 1280588; one.d@mail.ru

Яхонтов Давыд Александрович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; mich99@mail.ru

Вавилин Валентин Андреевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12; valentin.vavilin@frcfm.ru

Лукинов Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 6; SPIN-код: 3950-3322; Author ID: 949073; vitaliy.lukinov@sscc.ru

Information about the authors:

Daria A. Derisheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Evidence-Based Medicine, Faculty of Pharmacology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; one.d@mail.ru

Davyd A. Yakhontov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine Faculty of Pharmacy, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; mich99@mail.ru

Valentin A. Vavilin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia; valentin.vavilin@frcfm.ru

Vitaliy L. Lukinov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Leading Researcher at the Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 6, Academician Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; vitaliy.lukinov@sscc.ru

Клинический случай транстиретинового амилоидоза сердца дикого типа у пациента 56 лет

А.М. Баймуханов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0438-8981>, baymukanov@gmail.com

Ю.Д. Вайсман¹, <https://orcid.org/0000-0002-5994-4984>, judy50@mail.ru

Е.И. Котляревская^{2✉}, <https://orcid.org/0009-0003-2918-9804>, doctor.liza999@gmail.com

А.В. Мелехов², <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>, avmelekhov@gmail.com

¹ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз – это прогрессирующее заболевание, которое может проявляться как изолированным поражением сердца, так и сочетанием с системными нарушениями, включая полинейропатию, поражение желудочно-кишечного тракта и офтальмопатию. Заболевание связано с отложением нестабильных продуктов распада тетрамеров транстиретинона, белка, транспортирующего тироксин и ретинол. ATTR чаще представлен наследственной формой (ATTRm/ATTRv), вызванной мутациями гена транстиретинона, но может встречаться и приобретенный ненаследственный дикий тип (ATTRwt), развивающийся у пожилых людей. Поражение сердца при ATTR-амилоидозе напоминает гипертрофическую или рестриктивную кардиомиопатию и проявляется симптомами сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости. Диагностика осложняется редкостью заболевания, неспецифичностью симптомов и трудностями выполнения эндомикардиальной биопсии. Представленный клинический случай описывает пациента 56 лет, у которого амилоидная кардиомиопатия проявлялась в виде комплекса прогрессирующих нарушений ритма и проводимости (фибрилляция предсердий, трехпучковая блокада, паузы до 4,7 сек, пробежки желудочковой тахикардии) на фоне постепенного снижения фракции выброса ЛЖ и выраженной диастолической дисфункции. Эти клинические синдромы потребовали исключения вторичных причин поражения миокарда. Диагноз был подтвержден без биопсии благодаря использованию современных методов визуализации, включая МРТ сердца с контрастированием и скинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом, что соответствует текущим рекомендациям. Данный клинический случай демонстрирует возможность раннего выявления и успешного лечения ATTRwt-амилоидоза с использованием современных диагностических методик в условиях реальной клинической практики. Эти методы позволяют уточнить распространенность заболевания, улучшить диагностику и обеспечить своевременное лечение, что существенно влияет на прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, сердечная недостаточность, фенотип ГМКП

Для цитирования: Баймуханов АМ, Вайсман ЮД, Котляревская ЕИ, Мелехов АВ. Клинический случай транстиретинового амилоидоза сердца дикого типа у пациента 56 лет. *Медицинский совет*. 2025;19(16):86–96. <https://doi.org/10.21518/ms2025-394>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in a 56-year-old patient: A case report

Azamat M. Baymukanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0438-8981>, baymukanov@gmail.com

Yuliya D. Weissman¹, <https://orcid.org/0000-0002-5994-4984>, judy50@mail.ru

Elizaveta I. Kotlyarevskaya^{2✉}, <https://orcid.org/0009-0003-2918-9804>, doctor.liza999@gmail.com

Alexander V. Melekhov², <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>, avmelekhov@gmail.com

¹ Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a progressive disease that can present as isolated cardiac involvement or as a combination with systemic manifestations, including polyneuropathy, gastrointestinal tract disorders, and ophthalmopathy. The disease is associated with the deposition of unstable breakdown products of transthyretin tetramers, a plasma protein responsible for transporting thyroxine and retinol. ATTR is most commonly hereditary (ATTRm/ATTRv), caused by mutations in the transthyretin gene, but it can also occur in an acquired, non-hereditary “wild-type” form (ATTRwt), which develops in older adults. Cardiac involvement in ATTR amyloidosis resembles hypertrophic or restrictive cardiomyopathy, manifesting as symptoms of heart failure, rhythm disorders, and conduction abnormalities. Diagnosis is challenging due to the rarity of the disease, nonspecific symptoms, and the difficulties of performing endomyocardial biopsy. The verification of the diagnosis increasingly relies on modern imaging methods such as gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and technetium-99m pyrophosphate scintigraphy.

osphate myocardial scintigraphy. The presented clinical case describes a 56-year-old patient with amyloid cardiomyopathy, which manifested as a combination of progressive rhythm and conduction disturbances (atrial fibrillation, trifascicular block, pauses up to 4,7 seconds, and runs of ventricular tachycardia) against the background of gradually decreasing left ventricular ejection fraction and marked diastolic dysfunction. These clinical syndromes necessitated the exclusion of secondary causes of myocardial involvement. The diagnosis was confirmed without biopsy – through the use of modern imaging techniques, including contrast-enhanced cardiac MRI and ^{99m}Tc -pyrophosphate scintigraphy, in accordance with current recommendations. This case illustrates the possibility of early detection and successful treatment of ATTRwt amyloidosis using advanced diagnostic methods in real-world clinical practice. These methods help refine the disease's prevalence, improve diagnostic accuracy, and ensure timely treatment, significantly influencing the prognosis and quality of life.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, conduction disorders, heart failure, phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy

For citation: Baymukanov AM, Weissman YuD, Kotlyarevskaya EI, Melekhov AV. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in a 56-year-old patient: A case report. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-394>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз – необратимо прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, протекающее как в виде изолированного поражения сердца, так и с системными проявлениями, включающими поражение нервной системы (полинейропатия), желудочно-кишечного тракта (запоры и диарея), а также офтальмопатию. Заболевание обусловлено отложением в органах и тканях конформационно нестабильных продуктов распада тетрамеров транстиретина – белка плазмы, отвечающего за транспорт тироксина и ретинола. Чаще всего встречается мутантная или вариантная форма заболевания (ATTRm или ATTRv), обусловленная одной из мутаций гена транстиретина (на данный момент известно более 130 мутаций данного гена). Наиболее четко прослежена зависимость мутации Val30Met с амилоидной полинейропатией, а мутации Val122Ile – с амилоидной кардиомиопатией. Реже встречается приобретенная форма, дикий тип (ATTRwt), вызванный развивающимся по неизвестным причинам в пожилом возрасте нарушением секреции транстиретина печенью.

Поражение сердца при амилоидозе, в т. ч. транстиретиновом, фенотипически аналогично гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии (амилоидная кардиомиопатия), что клинически проявляется симптомами сердечной недостаточности (СН). А прогрессирование СН сопровождается не только снижением качества жизни, но и развитием нарушений проводимости сердца, фибрилляции предсердий (ФП), повышением риска эмболического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Поскольку проведение эндомикардиальной биопсии для верификации амилоидной кардиомиопатии доступно не всегда и сопряжено с определенными рисками, а иммуногистохимическое или масс-спектрометрическое типирование амилоида в полученном материале не исключает вероятности ошибки, увеличилась диагностическая роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция [3]. Несмотря на то что амилоидоз в целом является достаточно редким заболеванием, более широкое применение

современных диагностических методик позволяет убедиться в том, что распространенность ATTR-амилоидоза, в т. ч. дикого типа, недооценивалась [4, 5].

Отсутствие специфических клинических проявлений, рефрактерность поражения сердца к лекарственной терапии, необходимость проведения сложных лабораторных и инструментальных обследований, высокая стоимость специфического лечения объясняют трудности, с которыми сопряжено выявление случаев транстиретинового амилоидоза и ведение таких пациентов. Представленный случай демонстрирует возможность раннего выявления и лечения ATTRwt-амилоидоза в условиях реальной клинической практики (рис. 1).

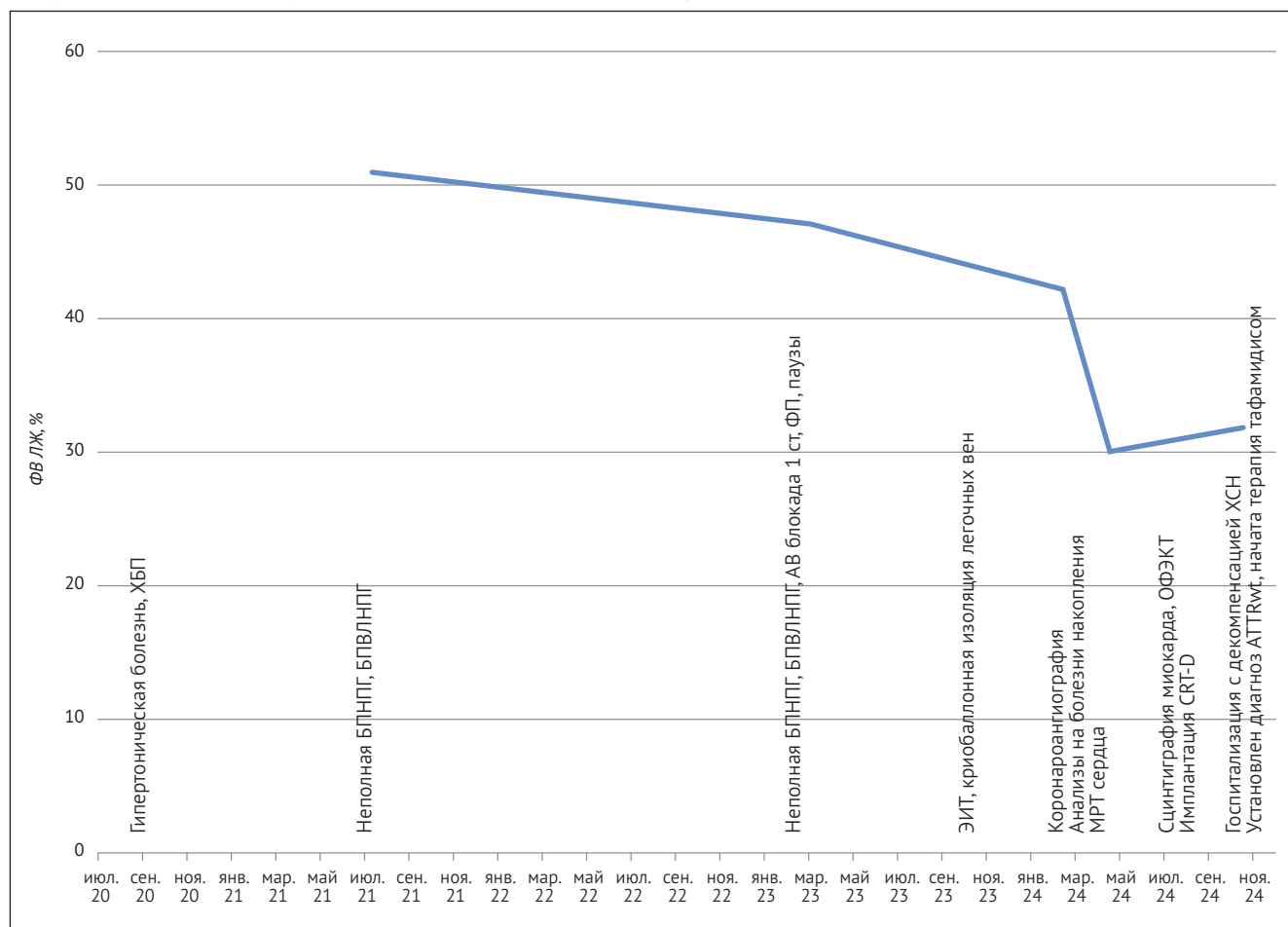
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 56 лет, в течение нескольких лет страдает гипертонической болезнью (ГБ) с максимальными значениями артериального давления (АД) более 200/120 мм рт. ст. На фоне постоянной гипотензивной терапии достигнуты целевые значения АД. Известных случаев внезапной смерти, сердечной недостаточности у ближайших родственников не было. Вредных привычек нет.

Начиная с июля 2021 г. на ЭКГ на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 70 ударов в минуту регистрируется неполная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПП), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПП). В тот момент при эхокардиографии (ЭхоКГ) описана умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с диастолической дисфункцией I типа, умеренная дилатация левого предсердия (ЛП). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 51%, митральная регургитация легкой степени тяжести.

В марте 2023 г. амбулаторно на ЭКГ, помимо ранее имевшихся нарушений проводимости, отмечено появление АВ-блокады 1-й ст. (рис. 2А). При ЭхоКГ отмечено снижение ФВ ЛЖ (47%), увеличение степени МР до умеренной степени тяжести, трикуспидальная регургитация умеренной степени тяжести. Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, признаки гипертрофии ЛЖ (рис. 3А). Субъективно самочувствие не менялось, одышки, перебоев в работе сердца не отмечал.

● **Рисунок 1.** Динамика фракции выброса левого желудочка и хронология медицинских событий пациента
● **Figure 1.** Left ventricular ejection fraction dynamics and chronology of the patient's medical events



В августе 2023 г. впервые зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий (ФП), попыток восстановления синусового ритма не проводилось. Проведено суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ): основной ритм – ФП, минимальная частота желудочковых сокращений – 30 в минуту (ночной сон), средняя – 57, максимальная – 144, 1 217 пауз продолжительностью более 2 сек, максимальный RR-интервал – 4 712 мс. При ЭхоКГ признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) (толщина межжелудочковой перегородки 13 мм, задней стенки ЛЖ 13 мм) с нормальной локальной и глобальной сократимостью, дилатация ЛП и правого предсердия. Выявлены гиперурикемия, микролитиаз, кисты обеих почек, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), соответствовавшей 2-й стадии хронической болезни почек (ХБП). Пациент принимал валсартан 80 мг утром, метопролол 12,5 мг утром, амлодипин 5 мг вечером, аписабан 5 мг 2 раза в сутки, аллопуринол 100 мг днем. Клинический диагноз сформулирован следующим образом: Основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. ХБП С2. Осложнение основного диагноза: Трехпучковая блокада: АВ-блокада 1-й ст., неполная БПНПГ, БПВЛНПГ. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, синдром тахи-брадисистолии без приступов Морганьи – Адамса – Стокса. Риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc – 2 балла, риск

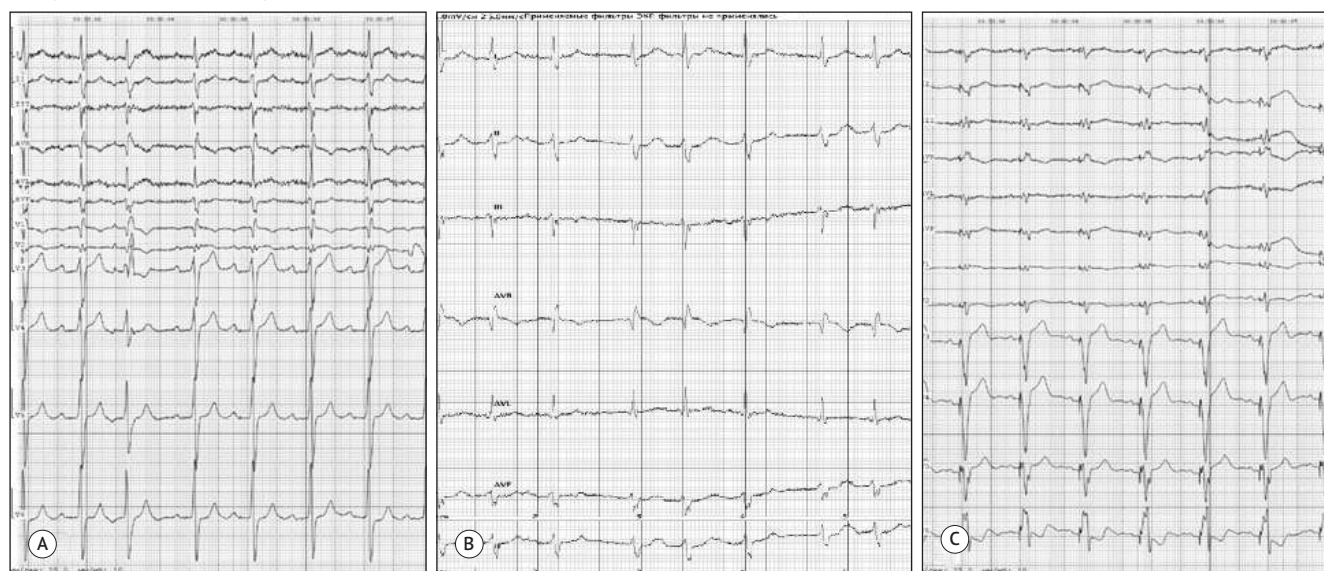
кровотечений по шкале HAS-BLED – 1 балл. Сопутствующие заболевания: кисты почек. Микролитиаз. Гиперурикемия.

В октябре 2023 г. госпитализирован в кардиологическое отделение для дообследования, решения вопроса о восстановлении синусового ритма или имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

Состояние пациента при поступлении удовлетворительное. Рост 173 см, вес 80 кг, индекс массы тела 26,7 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, отеков, расширения вен шеи, сыпи нет. При аускультации легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, мягкий систолический шум над верхушкой. Ритм сердца неправильный за счет ФП с частотой желудочковых сокращений 80–100 ударов в минуту. Дефицита пульса нет. АД на правой и левой руках – 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления – без особенностей. Признаков патологии желудочно-кишечного тракта, нервной системы, воспалительных заболеваний не было. Признаков офтальмопатии не зарегистрировано.

В анализах крови: гемоглобин общий – 134 г/л, креатинин – 152 мкмоль/л (СКФ 46 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI), печеночные трансаминазы и уровень билирубина – в пределах референтных значений. Гликированный гемоглобин – 6,2% (N 3,5–6,0). Общий анализ мочи – без

- **Рисунок 2.** Серия электрокардиограмм пациента Г.
 ● **Figure 2.** Electrocardiogram series of patient G.



А – 16.02.2024. Синусовый ритм, АВ-блокада 1-й ст. ЧСС 80 ударов в минуту. Выраженное отклонение электрической оси сердца влево. БПВЛНПГ, неполная БПНПГ; В – 01.10.2023. Фибрилляция предсердий; С – 06.09.2024. Р-синхронизированная желудочковая стимуляция. ЧСС 72 в минуту

- **Рисунок 3.** Рентгенограммы пациента Г.
 ● **Figure 3.** X-rays of patient G.



А – 15.03.2023. Расширение тени сердца; В – 06.08.2024. Имплантирован CRT-D

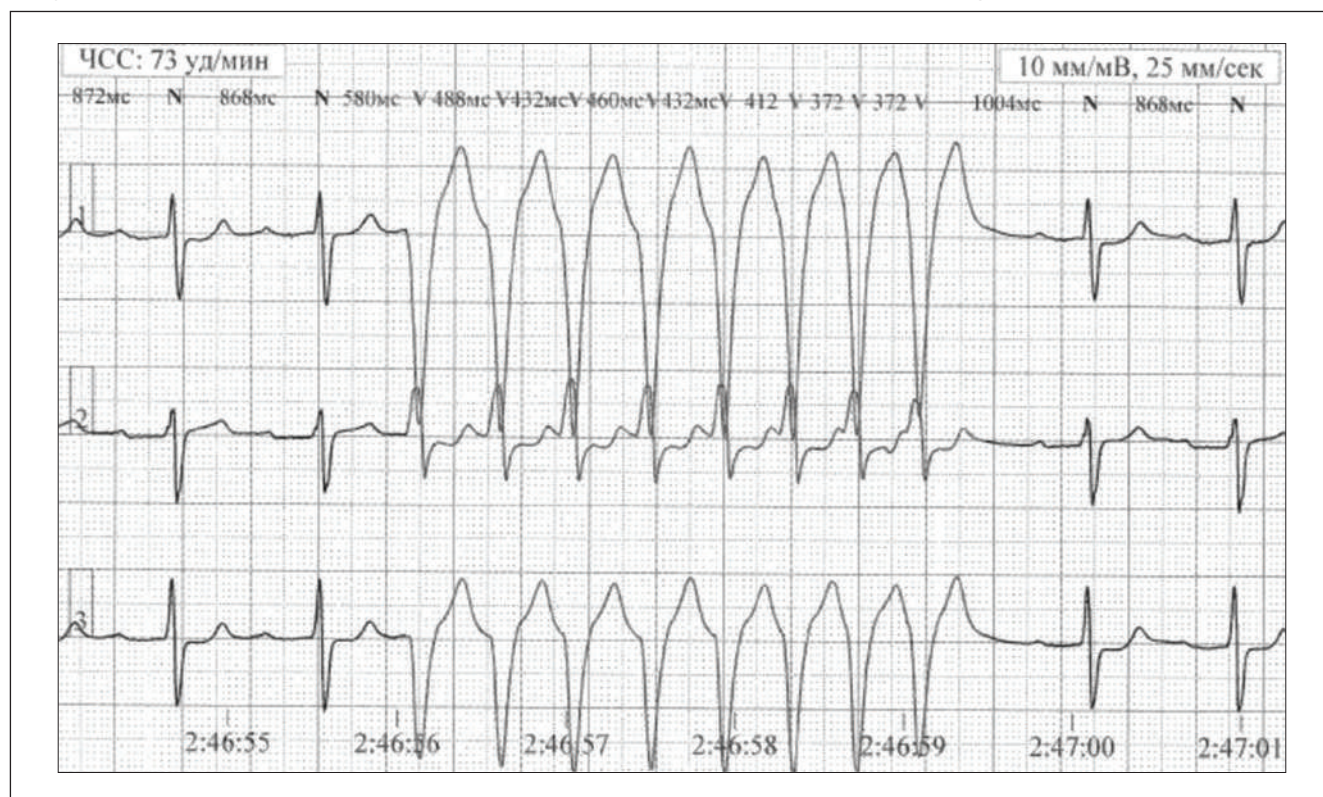
особенностей. Общий холестерин – 3,84 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,35 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,38 ммоль/л, триглицериды общие – 1,42 ммоль/л. Мочевая кислота – 237 мкмоль/л.

С учетом впервые зарегистрированной персистирующей формы ФП (рис. 2В) принята тактика контроля ритма. Проведена электроимпульсная терапия, синусовый ритм восстановлен. При повторном СМ ЭКГ ритм синусовый, АВ-блокада 1-й ст. (PQ 240 мс), эпизоды АВ-блокады 2-й ст. Мобитц 1, 220 пауз максимальной продолжительностью до 2,8 сек, значимой диспозиции сегмента ST не выявлено.

Учитывая невозможность назначения антиаритмической терапии, высокий риск рецидивирования фибрилляции предсердий, 18.10.2023 проведена изоляция легочных вен. При выписке пациент удерживал синусовый ритм. Рекомендован прием амлодипина 5 мг вечером, валсартана 80 мг утром, аписабана 5 мг 2 раза в сутки.

Учитывая выявление эквивалента трехпучковой блокады (АВ-блокада 1-й ст., неполная БПНПГ, БПВЛНПГ) и пауз до 2,8 сек, пробежек неустойчивой ширококомплексной тахикардии, по данным СМ ЭКГ (рис. 4), в феврале 2024 г.

- **Рисунок 4.** Пробежка тахикардии с широкими QRS-комплексами, выявленная при суточном мониторингировании ЭКГ
- **Figure 4.** Short runs of wide QRS complex tachycardia as detected by 24-hour ECG monitoring



начата подготовка к имплантации ЭКС. Отмечено повышение NT-proBNP до 304 пг/мл (N 12–125). При ЭхоКГ: диффузный гипокинез ЛЖ, ФВ ЛЖ 42% (по Симпсону), симметричная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 16 мм, задней стенки ЛЖ – 10 мм, диастолическая дисфункция 3-го типа (пик E – 98 см/с, пик A – 47 см/с, E/A – 2,07, DCT – 204 мс, E'-перегородочный – 10 см/с, E'-боковой – 8 см/с), увеличение ЛП (переднезадний размер – 51 мм, максимальный объем – 164 мл, индексированный объем – 84 мл/м²), также обращала на себя внимание выраженная яркость и зернистость миокарда ЛЖ (рис. 5). При коронароангиографии гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий не обнаружено. Обращает на себя внимание гипертрофия, яркость и зернистость миокарда левого желудочка, дилатация левого предсердия.

Достижение целевых цифр АД на фоне терапии не позволяло рассматривать ГБ как основной фактор развития ГЛЖ, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Значимой клапанной патологии при ЭхоКГ выявлено не было. Против генетически обусловленной гипертрофической кардиомиопатии свидетельствовали отсутствие отягощенного семейного анамнеза, относительно небольшая выраженность ГЛЖ.

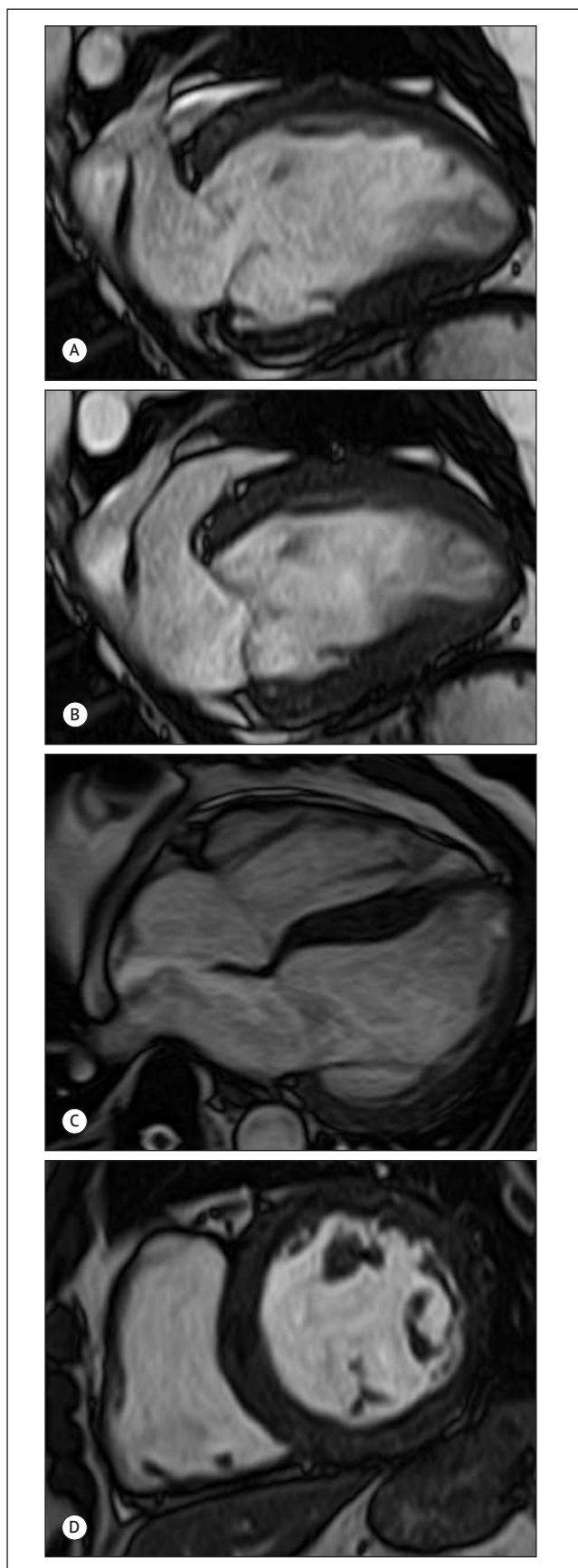
Для уточнения характера поражения сердца проведено МРТ (рис. 6), при которой подтверждены дилатация ЛЖ (индексированный конечный диастолический объем – 119 мл/м²), симметричная ГЛЖ (толщина стенки в базальных сегментах – 13–15 мм, в средних – 12 мм, в апикальных – 10 мм, масса миокарда ЛЖ – 97 г/м²), гипокинез

- **Рисунок 5.** Трансторакальная ЭхоКГ пациента, четырехкамерная позиция
- **Figure 5.** Transthoracic echocardiography of the patient, four-chamber view



базальных и средних перегородочных, циркулярно апикальных и верхушечного сегментов миокарда ЛЖ, снижение его глобальной систолической функции (ФВ 30%). Также отмечено интрамуральное накопление гадолиния (LGE) в базальных и среднеперегородочных отделах, циркулярно в апикальных, а также в верхушечном сегменте левого

● **Рисунок 6.** МРТ сердца – гипертрофия левого желудочка
 ● **Figure 6.** Cardiac MRI: left ventricular hypertrophy



А – двухкамерная позиция, диастола; В – двухкамерная позиция, систола; С – четырехкамерная позиция; D – по короткой оси

желудочка, фокальное накопление миокардом правого желудочка и стенками предсердий, что соответствует болезни накопления или амилоидозу (рис. 7).

Основные болезни накопления (болезни Фабри, Нимана – Пика, Гоше, Кرابбе) исключены по результатам исследования лизосфинголипидов в пятнах высушенной крови. Уровень гемоглобина, показатели обмена железа – в норме, что исключало гемохроматоз. Клинических и рентгенологических признаков саркоидоза не было.

Несмотря на отсутствие клинических признаков амилоидоза (полинейропатии, поражения органов желудочно-кишечного тракта, ортостатической гипотензии), проведено обследование, направленное на выявление амилоидной кардиомиопатии.

Электрофорез белковых фракций крови и исследование суточной протеинурии не выявили признаков моноклональной секреции белка, что исключало моноклональную гаммапатию и AL-тип амилоидоза. Отсутствие клинических проявлений воспалительных заболеваний, нормальная температура тела, нормальный уровень воспалительных маркеров крови исключали AA-тип амилоидоза.

В апреле 2024 г. проведена сцинтиграфия миокарда с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -пирофосфатом. Определялось накопление РФП в миокарде; соотношение его накопления в миокарде и в контралатеральной зоне составило 1,6 (значения $>1,5$ характерны для ATTR-амилоидоза). Более того, накопление РФП в миокарде ЛЖ (grade II по шкале ASNC) визуализировалось при оценке сцинтиграмм в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), что подтверждало транстретиновый амилоидоз сердца (рис. 8).

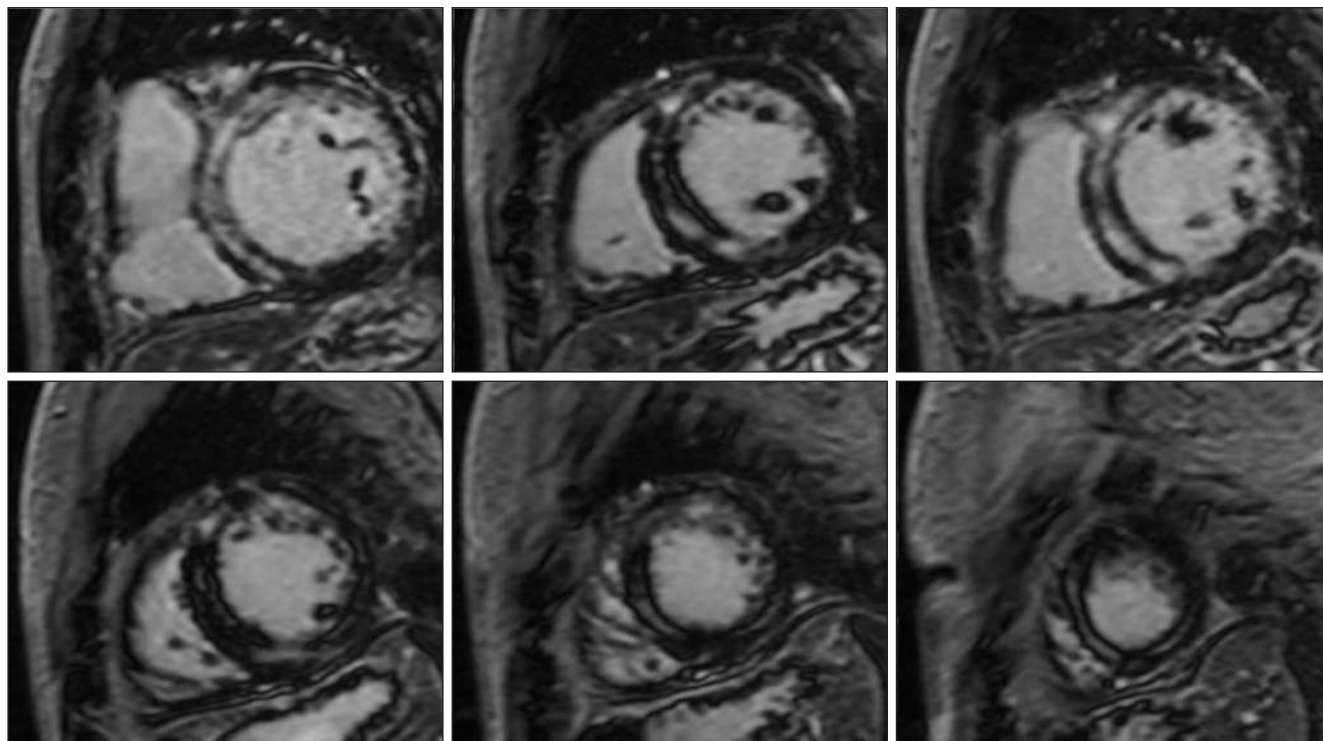
Мутации гена транстретина в анализе крови не выявлены, что исключило наследственный тип транстретинового амилоидоза и позволило, несмотря на молодой возраст пациента, диагностировать его ненаследственную форму (дикий тип ATTRwt).

Таким образом, у пациента имелось абсолютное показание к имплантации постоянного ЭКС – трехпучковая блокада. С учетом предполагаемо высокого процента стимуляции по желудочковому каналу и с целью профилактики внезапной сердечной смерти 05.08.2024 пациенту была имплантирована система сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора (CRT-D, рис. 2B, 3C).

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: Основное заболевание: Транстретиновая амилоидная кардиомиопатия, ненаследственная форма.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ I стадии, I функциональный класс по NYHA. Трехпучковая блокада: АВ-блокада 1-й ст., неполная БПНПГ, БПВЛНПГ. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc – 2 балла, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 1 балл. Инвазивное ЭФИ и криобаллонная изоляция легочных вен от 27.10.2023. Имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора Inogen CRT-D от 05.08.2024.

- **Рисунок 7.** МРТ сердца с контрастированием гадолинием в отсроченную фазу (LGE), срезы по короткой оси. Диффузное субэндокардиальное контрастирование миокарда левого желудочка
- **Figure 7.** Cardiac MRI, late gadolinium enhancement (LGE), short-axis views Diffuse subendocardial enhancement of the left ventricular myocardium



Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. ХБП С3а. Нарушение толерантности к глюкозе.

Сопутствующие заболевания: кисты почек. Микролитиаз. Гиперурикемия.

Выписан с рекомендациями приема валсартана 160 мг 2 раза в сутки, пролонгированной формы нифедипина 30 мг 3 раза в сутки, бисопролола 5 мг утром, дапаглифлозина 10 мг утром, ривароксабана 20 мг вечером. Направлен в специализированный центр, начата терапия тафамидисом 61 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали предыдущие когортные исследования, дикий тип транстиретинового амилоидоза (ATTRwt), также известный как старческий (сенильный) амилоидоз, встречается в основном у мужчин старше 60 лет; описано мало случаев у более молодых пациентов.

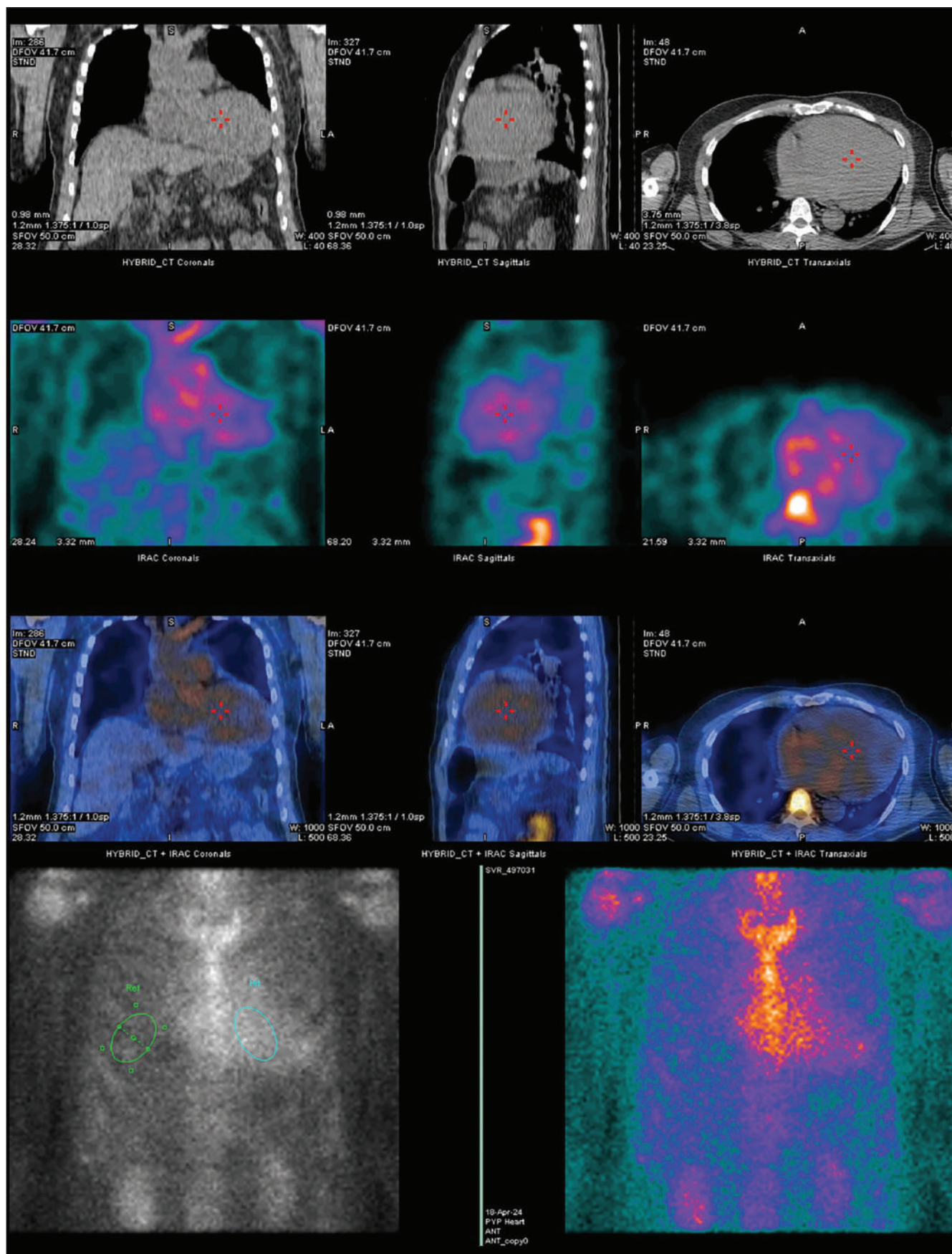
Так, в наблюдательном исследовании, включившем 121 пациента с ATTRwt (98% мужчин), возраст дебюта заболевания составил 73,5 (58,8–86,6) года [6]. В ретроспективном анализе данных регистра Бостонского университета возраст пациентов с ATTRwt ($n = 155$, 97% мужчин) составил 75,5 (51–87) года. Любопытно, что у 39% из них выявлены признаки моноклональной гаммапатии неопределенного значения [7]. В когорте клиники Майо из 360 пациентов с ATTRwt, подтвержденным данными биопсии (возраст 75,5 (71–81) года, 91% мужчин), только 5 (1,3%) были младше 60 лет. Возраст самого молодого пациента

составил 47 лет, в 48 лет ему была проведена трансплантация сердца [8]. Медианная выживаемость с момента постановки диагноза у нелеченных пациентов составляет приблизительно 3,5 года, но зависит от стадии заболевания.

Интересны данные крупнейшего регистра THAOS (Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), в который с 2007 г. включено 4 428 пациентов с ATTR-амилоидозом вариантной и дикой формы. Во всей когорте доля мужчин составила 70,8%, возраст клинической манифестации заболевания – $56,6 \pm 17,93$ года, возраст на момент включения в исследование – $62,5 \pm 17,22$ года. Наименьшая доля мужчин (41,5%) и наиболее молодой возраст на момент включения в исследование ($41,9 \pm 15,5$ года) был у 1 707 бессимптомных носителей мутантных аллелей гена транстиретина. При этом среди 1 410 пациентов с ATTRwt было 93,3% мужчин, их возраст на момент дебюта симптомов составил $72,3 \pm 9,73$ года, на момент включения – $77,9 \pm 7,14$ года [9]. Только 13,7% пациентов с ATTRwt были младше 70 лет (95,9% мужчин), возраст дебюта в этой подгруппе составил у мужчин 61,5 (52,5–68,0) года, у женщин – 61,5 (42,5–65,5) года, возраст включения – 66,3 (59,7–69,5) и 68,2 (49,6–69,4) года соответственно [10]. Наиболее распространенным фенотипом поражения был неврологический (38,7% пациентов), кардиальный фенотип зафиксирован у 31,9% пациентов, смешанный – у 24,5%, пациенты с ATTRwt были только во 2-й и 3-й группе; 15,3% пациентов с ATTRwt был имплантирован ЭКС, 5,2% – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор [9].

При этом истинная распространенность ATTRwt остается неизвестной. В нескольких аутопсийных исследованиях

- **Рисунок 8.** Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом: накопление РФП в миокарде/контралатеральной зоне 1,6
- **Figure 8.** Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate: radiopharmaceutical accumulation in the myocardium / contralateral region 1.6



отмечалось, что частота обнаружения отложений транстиретаина дикого типа в миокарде увеличивалась с возрастом, достигая 20–25% у людей в возрасте 80–89 лет и 37% – у лиц старше 95 лет [11, 12]. В исследовании аутопсии 109 пациентов с прижизненным диагнозом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у 17% (n = 18) были обнаружены отложения в миокарде транстиретинового амилоида дикого типа, при этом у 5% (n = 5) отмечалось умеренное или выраженное интерстициальное отложение амилоида. Пациенты с отложениями амилоида имели более выраженный фиброз миокарда (p = 0,005), меньшую массу сердца, скорректированную по возрасту, полу и размерам тела (p = 0,04) [13].

Самый ранний из обнаруженных нами в медицинской литературе дебют подтвержденного биопсией ненаследственного транстиретинового амилоидоза сердца описан в Индии у 34-летнего мужчины [14].

Еще один случай демонстрирует важность морфологического подтверждения амилоидоза и возможность получения ложноположительных результатов ОФЭКТ. 30-летний мужчина с артериальной гипертензией и терминальной почечной недостаточностью, получающий лечение перитонеальным диализом, обратился с жалобами на прогрессирующую одышку. При ЭхоКГ выявлена выраженная ГЛЖ, снижение продольной деформации ЛЖ. Признаки моноклональной гаммапатии отсутствовали. МРТ сердца (без контрастирования) признаков амилоидоза не выявила, но при ОФЭКТ отмечено накопление ^{99m}Tc-пирофосфата (grade III). Отсутствие мутаций гена транстиретаина заставляло думать о ATTRwt, однако противоречивые данные неинвазивных исследований требовали подтверждения перед назначением специфической терапии. Проведенная эндомикардиальная биопсия не выявила отложений амилоида в миокарде, диагноз «ATTRwt» был снят [15].

В нашем случае данные ЭхоКГ, МРТ и ОФЭКТ вполне согласовывались между собой, что позволило избежать проведения биопсии у пациента, получавшего антикоагулянты. Такая диагностическая тактика вполне согласуется с современными рекомендациями [1–5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариабельный (мутантный) и дикий типы ATTR-амилоидоза являются редкими заболеваниями с гетерогенной неспецифичной симптоматикой, диагностика их затруднена. Для своевременной диагностики и адекватной терапии этого заболевания необходима настороженность клиницистов в этом отношении. Современные подходы к диагностике и терапии амилоидоза позволяют улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с этой патологией.

Представленный случай ненаследственной транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии примечателен относительно молодым возрастом пациента. Амилоидная кардиомиопатия манифестировала нарушениями ритма и проводимости сердца, что потребовало дообследования с целью уточнения их причин для определения оптимальной тактики ведения. Применение современных инструментальных методов позволило верифицировать ATTR-амилоидоз сердца, не связанный с генетическими мутациями, в отсутствие данных биопсии. Коррекция кардиальных проявлений амилоидной кардиомиопатии потребовала не только оптимальной фармакотерапии сердечной недостаточности, но и применения кардиохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости, профилактики внезапной смерти.



Поступила / Received 24.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2025
Принята в печать / Accepted 19.05.2025

Список литературы / References

1. Лысенко (Козловская) ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13–24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin GE et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):13–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>.
2. Терещенко СН, Жиров ИВ, Моисеева ОМ, Адашева ТВ, Аншелес АА, Барбараш ОЛ и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584–595. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465>. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Moiseeva OM, Adasheva TV, Ansheles AA, Barbarash OL et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):584–595. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465>.
3. Tahara N, Lairez O, Endo J, Okada A, Ueda M, Ishii T et al. 99m Technetium-pyrophosphate scintigraphy: a practical guide for early diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):251–262. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13693>.
4. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>.
5. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
6. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282–290. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852>.
7. Phull P, Santhorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, Sarosiek S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018;25(1):62–67. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1436048>.
8. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>.
9. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Kristen A et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):350. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02962-5>.
10. Mora-Ayestaran N, Dispenzieri A, Kristen AV, Maurer MS, Diemberger I, Drachman BM et al. Age- and Sex-Related Differences in Patients With Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: Insights From THAOS. *JACC Adv*. 2024;3(8):101086. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2024.101086>.
11. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J et al. Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-macroglobulin and Tau: A Population-based

- Autopsy Study. *Ann Med.* 2008;40(3):232–239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>.
12. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983;75(4):618–623. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90443-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90443-6).
 13. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):113–122. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.11.004>.
 14. Ghosh S, Khanra D, Krishna V, Thakur AK. Wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a young individual: A case report. *Medicine.* 2021;100(17):e25462. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025462>.
 15. Chang HC, Kuo L, Chung FP, Yu WC. Pitfalls for the non-invasive diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in a young adult: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7(7):ytad308. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad308>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.М. Баймуканов**

Концепция и дизайн исследования – **А.М. Баймуканов, А.В. Мелехов**

Написание текста – **Ю.Д. Вайсман, Е.И. Котляревская**

Сбор и обработка материала – **А.М. Баймуканов, Ю.Д. Вайсман, Е.И. Котляревская**

Обзор литературы – **Ю.Д. Вайсман, Е.И. Котляревская**

Анализ материала – **А.М. Баймуканов, А.В. Мелехов**

Редактирование – **А.М. Баймуканов, А.В. Мелехов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Мелехов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Azamat M. Baymukanov**

Study concept and design – **Azamat M. Baymukanov, Alexander V. Melekhov**

Text development – **Yuliya D. Weissman, Elizaveta I. Kotlyarevskaya**

Collection and processing of material – **Azamat M. Baymukanov, Yuliya D. Weissman, Elizaveta I. Kotlyarevskaya**

Literature review – **Yuliya D. Weissman, Elizaveta I. Kotlyarevskaya**

Material analysis – **Azamat M. Baymukanov, Alexander V. Melekhov**

Editing – **Azamat M. Baymukanov, Alexander V. Melekhov**

Approval of the final version of the article – **Alexander V. Melekhov**

Информация об авторах:

Баймуканов Азамат Маратович, к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; baymukanov@gmail.com

Вайсман Юлия Дмитриевна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; judy50@mail.ru

Котляревская Елизавета Игоревна, аспирант кафедры госпитальной терапии имени Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doctor.liza999@gmail.com

Мелехов Александр Всеволодович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени Г.И. Сторожакова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; avmelekhov@gmail.com

Information about the authors:

Azamat M. Baymukanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; baymukanov@gmail.com

Yuliya D. Weissman, Cardiologist, Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; judy50@mail.ru

Elizaveta I. Kotlyarevskaya, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doctor.liza999@gmail.com

Alexander V. Melekhov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; avmelekhov@gmail.com

Взаимосвязь качества сна с распределением жировой ткани и сердечно-сосудистым риском у молодых мужчин

В.В. Веретюк^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, varvara@veretyuk.ru

О.В. Цыганкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

О.В. Тимошенко², <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Существует тесная связь между качеством сна (КС), распределением жировой ткани (ЖТ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель. Изучить характеристики КС у молодых мужчин в зависимости от абдоминального ожирения (АО) и распределения жировой ткани (РЖТ), определить связи с показателями состава тела и шкалами оценки сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материалы и методы. В одномоментное сравнительное исследование на основе антропометрии и биоимпедансного анализа набраны 150 мужчин 20–45 лет в группы по 50 человек: 1 – без АО, 2 – с АО и преимущественно подкожным типом РЖТ, 3 – с АО и преимущественно висцеральным типом РЖТ. Для оценки сна применялись Питтсбургский опросник КС (PSQI), шкала Эпворта, мониторинговая ночная компьютерная пульсоксиметрия. Для оценки ССР использовались шкалы SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator.

Результаты. Субъективные показатели КС не отличались между группами ($p > 0,05$). Индекс десатурации (ИД) в группе 1 значительно ниже, чем в группе 3 (3,7 [2,3; 4,8] и 6,2 [4,3; 11,5] эпизодов в час, $p_{1-3} = 0,001$). Возможное апноэ характерно для группы 3 (44 и 18%, $p_{1-3} = 0,015$). Средняя и минимальная ночная сатурация обратно коррелировали с абсолютным ССР (r_s = от -0,220 до -0,187, $p < 0,001-0,026$). ИД и время сатурации $\leq 89\%$ (T90%) положительно коррелировали с уровнями ССР по всем изучаемым шкалам, кроме SCORE 2 (r_s = 0,213–0,338, $p < 0,001-0,047$). Продолжительность ночного сна, оценка PSQI, T90% коррелировали с относительным ССР (r_s = 0,167–0,335, $p < 0,001-0,049$).

Выводы. Субъективное КС не различается у молодых мужчин с АО и без него. Неудовлетворительные характеристики ночного сна ассоциированы с наличием ожирения и РЖТ. Со значениями шкал относительного ССР коррелировали субъективные показатели КС и объективный показатель T90%, абсолютного ССР – только объективные показатели КС.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, сон, висцеральное ожирение, ожирение, субъективная оценка сна, объективная оценка сна, шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, мониторинговая ночная пульсоксиметрия

Благодарности. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № FWNР-2024-0002.

Для цитирования: Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Тимошенко ОВ. Взаимосвязь качества сна с распределением жировой ткани и сердечно-сосудистым риском у молодых мужчин. *Медицинский совет*. 2025;19(16):96–106. <https://doi.org/10.21518/ms2025-395>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship of sleep quality to body fat distribution and cardiovascular risk in young men

Varvara V. Veretyuk^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, varvara@veretyuk.ru

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko², <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russia

² Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630005, Russia

Abstract

Introduction. In young men, there is a close relationship between sleep quality (SQ), fat tissue (FT) distribution, and cardiovascular diseases.

Aim. To study sleep quality (SQ) characteristics in young men depending on abdominal obesity (AO) and fat tissue distribution (FTD), and to determine their associations with body composition parameters and cardiovascular risk (CVR) assessment scales.

Materials and methods. A cross-sectional comparative study based on anthropometry and bioimpedance analysis enrolled 150 men aged 20–45 in three groups of 50 each: 1 – without AO, 2 – with AO and predominantly subcutaneous type of FTD, 3 – with AO and predominantly visceral type of FTD. Sleep assessment was performed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Epworth Sleepiness Scale, and overnight computer pulse oximetry monitoring. The following scales were used to assess CVR: SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator.

Results. Subjective SQ parameters did not differ between the groups ($p > 0.05$). The desaturation index (DI) in Group 1 was significantly lower than in Group 3 (3.7 [2.3; 4.8] and 6.2 [4.3; 11.5] episodes per hour, $p_{1-3} = 0.001$). Possible sleep apnea was more characteristic of Group 3 (44% and 18%, $p_{1-3} = 0.015$). Mean and minimum nocturnal oxygen saturation inversely correlated with absolute CVR ($r_s = -0.220$ to -0.187 , $p < 0.001$ – 0.026). DI and time with oxygen saturation $\leq 89\%$ (T90%) positively correlated with CVR levels across all studied scales except SCORE2 ($r_s = 0.213$ – 0.338 , $p < 0.001$ – 0.047). Nighttime sleep duration, PSQI score and T90% correlated with relative CVR ($r_s = 0.167$ – 0.335 , $p < 0.001$ – 0.049).

Conclusions. Subjective SQ does not differ between young men with and without AO. Poor nighttime sleep characteristics are associated with the presence of obesity and FTD. Subjective SQ parameters and the objective T90% index correlated with relative CVR scale values, while only objective SQ parameters correlated with absolute CVR scales.

Keywords: cardiovascular risk factors, sleep, visceral obesity, obesity, subjective sleep assessment, objective sleep assessment, cardiovascular risk assessment scales, monitoring night pulse oximetry

Acknowledgments. The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWNR-2024-0002.

For citation: Veretyuk VV, Tsygankova OV, Timoshchenko OV. Relationship of sleep quality to body fat distribution and cardiovascular risk in young men. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):96–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-395>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия депривации сна, характеризующаяся как недостаточным качеством, так и продолжительностью сна, представляет собой растущую угрозу здоровью в современном обществе. Крайне важно осознавать глубину влияния данной проблемы на физиологическое благополучие, поскольку хроническое недосыпание сопряжено с повышенным риском развития широкого спектра патологий, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа, ожирения и нейродегенеративных расстройств [1]. Недавние исследования показали, что у молодых мужчин существует тесная связь между качеством сна, распределением жировой ткани (РЖТ) и риском ССЗ [2–4].

Менделевская рандомизация, примененная к данным Британского биобанка, охватывающая 396 тыс. человек (54,1% женщин, средний возраст 57 ± 8 лет), позволила изучить причинно-следственную связь между генетически детерминированной продолжительностью сна и массой висцерального жира. Установлено, что генетические варианты, предрасполагающие к короткому сну, ассоциируются с увеличением объема висцеральной жировой ткани. Напротив, увеличение генетически прогнозируемой продолжительности сна на 1 ч ассоциируется со снижением предполагаемой массы висцерального жира на 0,11 кг в целом (0,17 кг у мужчин и 0,07 кг у женщин) [5].

Известно, что между сном и ожирением имеется двусторонняя взаимосвязь: нарушения сна предрасполагают к накоплению жировой ткани (ЖТ), и, в свою очередь, избыточная масса тела, особенно абдоминальное ожирение (АО), негативно влияет на структуру и глубину сна, зачастую приводя к развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [6]. Данная взаимосвязь формирует патологический круг, потенцирующий метаболическую

и сердечно-сосудистую дисфункцию, что было подтверждено в ряде исследований [7–9]. Проспективное когортное исследование, охватившее более 407 тыс. участников из базы данных Британского биобанка, выявило статистически значимую связь продолжительности сна с риском смертности и развития ССЗ. В сравнении с референсной группой, характеризующейся продолжительностью сна в 7 ч, сон ≤ 5 ч и ≥ 9 ч ассоциировался с повышенным риском общей смертности (относительный риск (ОР) = 1,25, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–1,34 и ОР = 1,30, 95% ДИ 1,22–1,38 соответственно), смерти от ССЗ (ОР = 1,27, 95% ДИ 1,09–1,49 и ОР = 1,32, 95% ДИ 1,16–1,50 соответственно) и заболеваемости ССЗ (ОР = 1,23, 95% ДИ 1,16–1,31 и ОР = 1,08, 95% ДИ 1,02–1,15, соответственно) [8].

Изучение взаимосвязи качества сна (КС) с РЖТ и сердечно-сосудистым риском (ССР) у молодых мужчин является крайне актуальным для Российской Федерации, поскольку, по данным эпидемиологического российского исследования ЭССЕ-РФ, среди мужчин 25–64 лет распространенность АО составила 44% [10]. Также, согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, среди мужчин была выявлена значительная частота клинически выраженных нарушений сна (≥ 3 раз в нед.), соответствующих критериям инсомнии. Трудности с засыпанием наблюдались у 12,4% респондентов, проблемы с поддержанием сна – у 8,6%, дневная сонливость – у 5,1%, а прием снотворных препаратов – у 1,5% [11]. АО как ключевой компонент метаболического синдрома связано с повышенным риском ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт. Метаанализ 31 исследования, охвативший более 669 тыс. участников, продемонстрировал, что среди мужчин увеличение окружности талии на каждые 10 см сопряжено с повышением риска ССЗ на 4%, увеличение на 0,1 единицу соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) – на 4% и соотношения ОТ

к росту – на 8,6% [9]. Ввиду широкой распространенности ССЗ и различных вариантов инсомний у молодого работоспособного населения изучение данной проблемы представляет собой актуальную задачу, в том числе для разработки эффективных профилактических стратегий.

Цель – изучить субъективные и объективные характеристики КС у молодых мужчин в зависимости от наличия или отсутствия АО и типа РЖТ, а также определить их связи с показателями жирового состава тела и различными шкалами оценки абсолютного и относительного ССР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках одномоментного сравнительного исследования, проводимого с 10 октября по 30 декабря 2023 г., из 586 мужчин, прошедших первичный скрининг, были отобраны соответствующие критериям включения и невключения [12] 150 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет (медиана возраста 36 [32; 41] лет). Пациенты обращались за амбулаторной помощью в медицинские центры «Инновации и здоровье», «Медпарк Новые технологии» и центр семейной медицины «Здравица» г. Новосибирска. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (протокол №153 от 21.09.2023) и зарегистрировано в регистре НАРНИС под номером РНИ.75.003. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

На основании показателей ОТ и уровня висцерального жира (УВЖ), измеренного методом биоимпедансного анализа (БИА), участники были набраны в 3 группы по 50 человек:

Группа 1: мужчины без АО (ОТ <94 см и УВЖ <10).

Группа 2: мужчины с АО и преимущественно подкожным РЖТ (ОТ ≥94 см и УВЖ <10).

Группа 3: мужчины с АО и преимущественно висцеральным РЖТ (ОТ ≥94 см и УВЖ ≥10).

Обследование пациентов выполнено согласно утвержденному протоколу. Проведен сбор анамнеза, физикальное обследование, антропометрия, лабораторная диагностика. Для субъективной оценки качества ночного сна использовался Питтсбургский опросник сна (PSQI), русскоязычная версия (24 вопроса). Оценивались показатели КС за 1 месяц: субъективное КС, задержка сна, продолжительность сна, эффективность сна, нарушения сна, использование снотворных, дневная дисфункция. Каждому компоненту присваивалась балльная оценка в диапазоне от 0 до 3, суммарный общий балл от 0 до 21. Результат <5 баллов обозначал более «здоровое» КС, результат ≥5 баллов указывал на «плохой» сон [13]. Дневная сонливость оценивалась по шкале Эпворта (8 вопросов с оценкой от 0 до 3 баллов): результат 1–6 баллов соответствовал нормальному сну, 7–8 баллов – умеренной сонливости, 9–24 балла – аномальной сонливости [14]. Дополнительно анализировали время отхода ко сну, длительность засыпания, продолжительность сна, использование гаджетов перед сном, наличие ночных смен.

Для оценки компонентного состава тела применялись: БИА на аппарате InBody 270 (Южная Корея)

с установлением доли жировой массы (норма для мужчин 10–20%) и УВЖ; калиперометрия с измерением толщины кожно-жировой складки в 4 точках (над серединой бицепса, над серединой трицепса, на уровне нижнего угла лопатки и в верхнеподвздошной области с доминирующей стороны) и расчетом доли жировой массы с помощью уравнения Durnin-Womersley (норма для мужчин 10–20%) [11]; ультразвуковое исследование висцеральных жировых депо (аппарат GE Logiq F8) с определением индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) по методике R. Suzuki et al. (отношение максимальной толщины преперитонеального жира к минимальной толщине подкожного жира), где висцеральный тип преимущественного накопления ЖТ устанавливается при величине индекса >1, подкожный – при его значениях <1 [15]. Дополнительно на основании антропометрических и лабораторных данных рассчитан индекс висцерального ожирения (ИВО) по формуле:

$$\text{ИВО} = [\text{ОТ}/(39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{триглицериды}/1,03) \times (1,31/\text{холестерин липопротеидов высокой плотности})]$$
 [16].

Для объективизации оценки качества ночного сна, а также скрининга на СОАС выполнялась мониторинговая ночная компьютерная пульсоксиметрия на аппарате PulseOx 7500 (SPO Medical, Израиль). Проанализированы следующие показатели: сатурация (средние и минимальные показания), общее количество десатураций, доля общего времени сна с уровнем сатурации ниже 90% (Т90%) и индекс десатураций (ИД) – количество значимых эпизодов десатураций (кратковременное существенное падение сатурации более 3% с последующим возвращением к исходному уровню) в час [17]. Нормальные значения средней ночной сатурации – >94%. В случае выявления ИД <5 в ч диагноз СОАС расценивался как маловероятный, при ИД от ≥5 до 15 в ч – как возможный и при ИД ≥15 в ч – как вероятный [17, 18]. Доля Т90% ≥3,6% расценивалась как патологическая, поскольку в предыдущих исследованиях была определена как независимый предиктор неблагоприятных исходов [19, 20].

Проведена оценка абсолютного и относительного ССР с использованием шкал: SCORE-2, Framingham-2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30 на основе липидов и ИМТ, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator [21, 22].

Для **статистической обработки** данных использован программный пакет IBM SPSS Statistics Version 27. Оценка нормальности распределения переменных в выборках ($n = 50$) осуществлялась с применением критерия Колмогорова – Смирнова с модификацией Лиллиефорса. Количественные признаки были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы с интерквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$) в зависимости от характера распределения. Сравнение между группами выполнено с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения посредством критерия Данна с применением поправки Бонферрони. Категориальные переменные представлены в виде количества (n) и частоты (%) пациентов в каждой категории. Сравнение групп по категориальным показателям осуществлялось с использованием

● **Таблица 1.** Субъективные характеристики сна среди мужчин исследуемых групп
 ● **Table 1.** Subjective characteristics of sleep among men in the study groups

Показатели	Группа 1 n = 50 без АО	Группа 2 n = 50 АО + УВЖ <10	Группа 3 n = 50 АО + УВЖ ≥10	p
Отход ко сну, п (%):				0,072
• до 23:00	8 (16%)	3 (6%)	8 (16%)	
• с 23:00 до 00:00	25 (50%)	23 (46%)	16 (32%)	
• с 00:00 до 01:00	11 (22%)	19 (38%)	14 (28%)	
• с 01:00 до 02:00	4 (8%)	5 (10%)	6 (12%)	
• позже 02:00	2 (4%)	0 (0%)	6 (12%)	
Засыпание, п (%):				0,899
• ≤15 мин	40 (80%)	40 (80%)	36 (72%)	
• 16–30 мин	8 (16%)	7 (14%)	10 (20%)	
• 31–60 мин	2 (4%)	2 (4%)	3 (6%)	
• >60 мин	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Гаджеты, п (%):				0,269
• не использую за 2 ч до сна	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
• за 30 мин до сна читаю / смотрю видео	25 (50%)	26 (32%)	18 (36%)	
• за 1 ч до сна читаю / смотрю видео	14 (28%)	11 (22%)	11 (22%)	
• >1 ч до сна читаю / смотрю видео	10 (20%)	11 (22%)	20 (40%)	
• другое	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	
Продолжительность ночного сна, ч, Ме [Q1; Q3]	7,5 [7,0; 8,0]	7,0 [6,5; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,076
Наличие ночных смен, п (%)	2 (4%)	6 (12%)	3 (6%)	0,386
Дневной сон, п (%):				0,025
• нет	31 (62%)	21 (42%)	15 (30%)	$p_{1-3} = \mathbf{0,004}$
• редко (1–4 р/мес.)	12 (24%)	23 (46%)	28 (56%)	$p_{1-2} = \mathbf{0,032}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,006}$
• иногда ложусь, чтобы восстановить силы	5 (10%)	5 (10%)	5 (10%)	-
• часто дремлю среди дня, даже сидя	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	-
Шкала Эпворта, общий балл, Ме [Q1; Q3]	4,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,066
Дневная сонливость по шкале Эпворта, п (%):				0,406
• норма (1–6 баллов)	46 (92%)	41 (82%)	40 (80%)	
• умеренная (7–8 баллов)	2 (4%)	6 (12%)	5 (10%)	
• патологическая (9–24 балла)	2 (4%)	3 (6%)	5 (10%)	
Опросник PSQI, общий балл, Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 4,75]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,742
Качество сна по опроснику PSQI, п (%)				0,762
• «здоровый» сон (<5 баллов)	47 (94%)	45 (90%)	46 (92%)	
• «плохой» сон (≥5 баллов)	3 (6%)	5 (10%)	4 (8%)	

Примечание. АО – абдоминальное ожирение; УВЖ – уровень висцерального жира; p – уровень статистической значимости в целом между группами; p_{1-3} – уровень статистической значимости между 1-й и 2-й группами; p_{1-3} – уровень статистической значимости между 1-й и 3-й группами; p_{2-3} – уровень статистической значимости между 2-й и 3-й группами.

точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона. При выявлении статистически значимых различий применялся Post-hoc анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини – Хохберга. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе субъективной оценки сна не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами во времени отхода ко сну ($p = 0,072$), большая часть пациентов ложилась спать в интервале с 23:00 до 01:00 – 72% пациентов в группе 1, 84% в группе 2 и 60% в группе 3 (табл. 1). У большинства пациентов в группах (72–80%) время засыпания составило менее 15 мин ($p = 0,899$). Использовали гаджеты (читали или смотрели видео) за 30 мин до сна 32–50% мужчин, за 1 ч до сна – 22–28% и более чем за 1 ч до сна – 20–40% ($p = 0,269$). Продолжительность ночного сна не имела статистически значимых различий между группами и составила 7,5 [7,0; 8,0] ч у мужчин группы 1, 7,0 [6,5; 7,0] ч – в группе 2 и 7,0 [6,0; 8,0] ч – в группе 3 ($p = 0,076$). Группы были сопоставимы по наличию ночных смен, которые имели место у 4–12% обследованных мужчин ($p = 0,386$).

Мужчины без АО (группа 1) реже ложились спать днем по сравнению с мужчинами с АО и преимущественно

висцеральным типом ожирения (группа 3) (62 и 30%, $p_{1-3} = 0,004$). Напротив, мужчины с АО (группы 2 и 3) чаще, чем мужчины без АО (группа 1), спали днем с частотой 1–4 раза в мес. (46, 56 и 24% соответственно, $p_{1-2} = 0,032$; $p_{1-3} = 0,006$). Дневная сонливость по шкале Эпворта отсутствовала у большинства обследованных мужчин (80–92%), доля лиц с умеренной или патологической дневной сонливостью не различалась между группами ($p = 0,406$). КС, оцененное с помощью опросника PSQI, соответствовало «здоровому» сну у значительной части мужчин во всех группах (90–94%, $p = 0,762$), и лишь у 6–10% отмечалось «плохое» КС, также без статистически значимых различий между группами ($p = 0,762$).

Объективное исследование сна выполнено на основании результатов мониторинговой ночной компьютерной пульсоксиметрии (табл. 2).

Значения средней ночной сатурации были сопоставимы между исследуемыми группами (97,2 [96,8; 97,6]%, 96,7 [95,8; 97,2] и 95,9 [94,9; 96,8]%, $p = 0,220$ соответственно). При этом показатели минимальной сатурации имели тенденцию к более высоким значениям в группе 1 и к более низким – в группах 2 и 3 (91,0 [89,0; 92,0]%, 90,0 [87,0; 91,0] и 88,5 [85,0; 91,0]%, $p = 0,084$ соответственно). Аналогичная тенденция отмечена и в частоте эпизодов сниженной средней сатурации $\leq 94\%$: 2, 6 и 14%, $p = 0,064$ соответственно. ИД у мужчин без АО (группа 1) оказался значительно ниже в сравнении с показателями

- **Таблица 2.** Результаты мониторинговой ночной компьютерной пульсоксиметрии у мужчин исследуемых групп
- **Table 2.** Results of monitoring night computer pulse oximetry in men of the study groups

Показатели	Группа 1 n = 50 без АО	Группа 2 n = 50 АО + УВЖ <10	Группа 3 n = 50 АО + УВЖ ≥ 10	p
Средняя ночная сатурация, %, Ме [Q1; Q3]	97,2 [96,8; 97,6]	96,7 [95,8; 97,2]	95,9 [94,9; 96,8]	0,220
Сниженная средняя сатурация ($\leq 94\%$), n (%)	1 (2%)	3 (6%)	7 (14%)	0,064
Минимальная сатурация, %, Ме [Q1; Q3]	91,0 [89,0; 92]	90,0 [87,0; 91,0]	88,5 [85,0; 91,0]	0,084
Т90%, %, Ме [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,8]	0,0 [0,3; 4,8]	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,017$
Т90% $\geq 3,6\%$	2 (4%)	10 (20%)	21 (42%)	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,017$
ИД, эпизоды в ч, Ме [Q1; Q3]	3,7 [2,3; 4,8]	4,3 [2,9; 6,8]	6,2 [4,3; 11,5]	$0,002$ $p_{1-2} = 0,147$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,202$
Вероятность СОАС по ИД, n (%):				$0,003$
маловероятный (< 5 эпизодов в ч)	39 (78%)	28 (56%)	19 (38%)	$p_{1-2} = 0,029$ $p_{1-3} < 0,001$
возможный (от ≥ 5 до < 15 эпизодов в ч)	9 (18%)	16 (32%)	22 (44%)	$p_{1-3} = 0,015$
вероятный (≥ 15 эпизодов в ч)	2 (4%)	6 (12%)	9 (18%)	-

Примечание. АО – абдоминальное ожирение; УВЖ – уровень висцерального жира; Т90% – доля времени сатурации ниже 90%; ИД – индекс десатураций; p – уровень статистической значимости в целом между группами; p_{1-2} – уровень статистической значимости между 1-й и 2-й группами; p_{1-3} – уровень статистической значимости между 1-й и 3-й группами; p_{2-3} – уровень статистической значимости между 2-й и 3-й группами.

мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом отложения жировой ткани (группа 3) (3,7 [2,3; 4,8] и 6,2 [4,3; 11,5] эпизодов в ч, $p_{1-3} = 0,001$).

Среди лиц без АО (группа 1) доля мужчин с низкой вероятностью СОАС была выше по сравнению с мужчинами с АО (группы 2 и 3) (78, 56 и 38%, $p_{1-2} = 0,029$; $p_{1-3} < 0,001$ соответственно). Возможное наличие СОАС было характерно для мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом жиротложения (группа 3) относительно мужчин без АО (группа 1) (44 и 18%, $p_{1-3} = 0,015$). В группах мужчин с АО (группы 2 и 3) ИД и частота различных вероятностей СОАС не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05$). У мужчин без АО выявлен самый низкий уровень Т90%, у мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом отложения жировой ткани – самый высокий (0,0 [0,0; 0,1]% и 0,0 [0,3; 4,8]%, $p < 0,001$ соответственно). Доля пациентов с показателем Т90% $\geq 3,6\%$ в группе мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом отложения жировой ткани (группа 3) оказалась в 2 раза выше, чем у мужчин с АО и преимущественно подкожным типом жиротложения (группа 2) (42 и 20%, $p_{2-3} = 0,017$) и в 10 раз выше по сравнению с группой мужчин без АО (группа 1) (42 и 4%, $p_{1-3} < 0,001$).

При анализе корреляционных связей нами выявлено, что доля жировой массы, измеренной различными методами (БИА, калиперометрия и УЗИ), ИВО и антропометрические показатели во всех 3 группах универсально обратно коррелируют с уровнями средней и минимальной ночной сатурации, сила связи от слабой до умеренной ($r_s =$ от -0,209 до -0,471, $p < 0,001-0,006$), наряду с прямыми слабыми или умеренными ассоциациями с Т90%, ИД и вероятностью наличия апноэ ($r_s = 0,245-0,422$, $p < 0,001$) (табл. 3). Выявлены слабые отрицательные ассоциации между всеми изучаемыми характеристиками тела (кроме ИЖБС и ИВО) и продолжительностью сна ($r_s =$ от -0,165 до -0,213, $p = 0,009-0,043$). Значимые положительные связи наблюдались между значениями по шкале Эпворта и ОТ ($r_s = 0,176$, $p = 0,031$), а также ОТ/ОБ ($r_s = 0,195$, $p = 0,017$). Субъективная оценка качества сна по шкале PSQI не продемонстрировала статистически значимых корреляций с показателями, характеризующими состав тела.

Далее мы провели корреляционный анализ между субъективными и объективными показателями, характеризующими нарушения сна, и риском развития ССЗ, оцениваемым с помощью различных шкал (Framingham-2008, PREVENT,

● **Таблица 3.** Корреляционные связи антропометрических и основных показателей жирового состава тела с характеристиками сна среди всех обследованных мужчин

● **Table 3.** Correlation relationships between anthropometric and main indicators of body fat composition with sleep characteristics among all examined men

Показатель		Доля жировой массы (БИА), %	УВЖ	Доля жировой массы тела (калиперометрия), %	ИЖБС	ИВО	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОТ/ОБ
Продолжительность ночного сна, ч	r_s	-0,171	-0,171	-0,165	-0,119	0,003	-0,166	-0,171	-0,213
	p	0,037	0,036	0,043	0,146	0,975	0,043	0,036	0,009
Опросник PSQI, общий балл	r_s	0,049	0,009	-0,004	0,021	-0,013	-0,012	-0,015	0,038
	p	0,551	0,908	0,958	0,802	0,872	0,795	0,855	0,644
Шкала Эпворта, баллы	r_s	0,088	0,101	0,125	-0,049	0,021	0,118	0,176	0,195
	p	0,283	0,221	0,126	0,551	0,798	0,150	0,031	0,017
Средняя ночная сатурация, %	r_s	-0,446	-0,440	-0,471	-0,302	-0,222	-0,466	-0,468	-0,330
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	<0,001
Минимальная сатурация, %	r_s	-0,358	-0,329	-0,397	-0,263	-0,209	-0,395	-0,401	-0,303
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Т90%, %	r_s	0,396	0,365	0,433	0,264	0,226	0,427	0,420	0,312
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
ИД, эпиз. в ч	r_s	0,384	0,366	0,390	0,283	0,315	0,409	0,422	0,318
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Вероятность наличия СОАС	r_s	0,371	0,326	0,397	0,245	0,291	0,395	0,406	0,315
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. БИА – биоимпедансный анализ; УВЖ – уровень висцерального жира; ИЖБС – индекс жира брюшной стенки; ИВО – индекс висцерального ожирения; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; Т90% – доля времени сатурации ниже 90%; ИД – индекс десатураций; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

QRISK3, Framingham-30 на основе липидов и ИМТ, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator) (табл. 4). Обнаружена обратная связь слабой тесноты между средней и минимальной ночной сатурацией и ССР, рассчитанным по шкалам PREVENT ($r_s = -0,220$, $p = 0,015$ и $r_s = -0,202$, $p = 0,026$), QRISK3 ($r_s = -0,187$, $p = 0,025$ и $r_s = -0,237$, $p = 0,004$), Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = -0,255$, $p = 0,002$ и $r_s = -0,296$, $p < 0,001$) и липидов ($r_s = -0,208$, $p = 0,011$ и $r_s = -0,244$, $p = 0,002$), а также Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = -0,209$, $p = 0,010$ и $r_s = -0,259$, $p = 0,001$).

Наряду с этим ИД и вероятность наличия апноэ положительно коррелировали с уровнями ССР, оцененными по всем изучаемым шкалам, за исключением SCORE 2, в том числе с данными шкалы Framingham-2008 ($r_s = 0,245$, $p = 0,006$ и $r_s = 0,273$, $p = 0,003$), PREVENT ($r_s = 0,288$, $p = 0,001$ и $r_s = 0,323$, $p < 0,001$), QRISK3 ($r_s = 0,253$, $p = 0,002$ и $r_s = 0,334$, $p < 0,001$), Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = 0,314$, $p < 0,001$ и $r_s = 0,381$, $p < 0,001$) и липидов ($r_s = 0,296$, $p < 0,001$ и $r_s = 0,346$, $p < 0,001$), а также Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,318$, $p < 0,001$ и $r_s = 0,359$, $p < 0,001$). Уровень Т90% имел положительные ассоциации со значениями шкал PREVENT, QRISK3, Framingham-30 на основе ИМТ и липидов и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ($r_s = 0,213$ – $0,338$, $p = 0,001$ – $0,047$). Интересно отметить, что показатели, основанные на субъективной оценке качества сна (опросник PSQI, шкала Эпворта), и продолжительность ночного сна не показали статистически значимых связей с ССР, что может быть обусловлено как особенностями выборки, так и ограничениями самих инструментов субъективной оценки.

Среди обследованных мужчин выявлены положительные корреляции между продолжительностью ночного сна и относительным риском, оцененным по всем изучаемым шкалам: Framingham-2008, QRISK3, а также Framingham-30, как с учетом ИМТ, так и с учетом липидного профиля ($r_s = 0,167$ – $0,214$, $p = 0,008$ – $0,049$) (табл. 5). Общий балл по опроснику PSQI, отражающий качество сна, и показатель Т90% также положительно коррелировали со значениями всех используемых нами шкал, за исключением Framingham-2008, в частности – со шкалами QRISK3 и Framingham-30 на основе ИМТ и липидов ($r_s = 0,335$ – $0,167$, $p < 0,001$ – $0,041$). Уровень минимальной ночной сатурации отрицательно коррелировал со значениями шкал QRISK3 ($r_s = -0,182$, $p = 0,020$) и Framingham-30 на основе ИМТ ($r_s = -0,172$, $p = 0,035$). В то же время такие показатели, как средняя ночная сатурация, ИД, вероятность наличия апноэ, а также баллы по шкале Эпворта, не показали статистически значимых ассоциаций с исследуемыми шкалами относительного ССР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты продемонстрировали, что молодые мужчины с АО в возрасте 20–45 лет чаще испытывали потребность в дневном сне по сравнению с мужчинами без АО этого же возраста, которая, вероятно, является следствием фрагментации ночного сна и гипоксии, обусловленных апноэ / гипопноэ на фоне отложения жира в области глотки и спадением ее стенок в горизонтальном положении [23]. При этом мы не получили статистически значимых

различий в других субъективных параметрах сна (время засыпания, продолжительность сна, привычки перед сном, шкала Эпворта, опросник PSQI) между группами с АО и без него. Необходимо учитывать ограничения, связанные с использованием субъективных методов оценки. Самоотчеты о качестве и продолжительности сна подвержены когнитивным искажениям и могут не отражать объективные физиологические параметры. В исследовании V. Svetnik et al. 2020 г. с участием 1158 пациентов показали, что только 14–27% субъективных оценок сна могут быть объяснены его объективными показателями [24].

Тем не менее, в предыдущих работах обнаружена тесная взаимосвязь между ожирением и низким качеством сна [25–27]. В исследовании Hasan A. Saeed et al. 2024 г., охватившем 200 человек с ожирением (средний возраст $42,5 \pm 12,3$ года, 56% женщины), было установлено, что более половины участников имеют нарушения качества сна, а 64% респондентов сообщили о наличии симптомов СОАС. При анализе выявлена обратная корреляция между ИМТ и КС, при этом лица с наиболее высоким ИМТ (превышающим 42 кг/м^2) демонстрировали наихудшие результаты [25]. Схожие выводы исследования Ahmed Abdallah et al. 2021 г. подтвердили, что субъективная оценка КС значительно ниже у мужчин в возрасте от 20 до 45 лет, страдающих ожирением, чем у их сверстников с нормальной массой тела (баллы PSQI составили $5,00 \pm 2,48$ у мужчин с нормальным весом, $5,22 \pm 2,97$ – у мужчин с избыточным весом и $6,79 \pm 3,20$ – у мужчин с ожирением, $p = 0,011$) [26].

В экспериментальных исследованиях показано, что хроническое недосыпание приводит к положительному энергетическому балансу и отложению жира преимущественно в абдоминальной области. В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев без ожирения определено, что в группе с ограничением сна по сравнению с контролем наблюдалось статистически значимое увеличение потребления калорий ($p = 0,015$), преимущественно за счет увеличения потребления белков ($p = 0,050$) и жиров ($p = 0,046$), при этом не было выявлено существенных изменений в энергетических затратах (все $p > 0,16$). Участники экспериментальной группы демонстрировали значимо больший набор массы тела по сравнению с группой контроля ($p = 0,008$). Несмотря на отсутствие существенных различий в общем объеме ЖТ между исследуемыми группами ($p = 0,710$), анализ выявил статистически значимое увеличение абдоминального жира исключительно в группе с ограничением продолжительности сна ($p = 0,011$). Данный рост обусловлен накоплением как подкожного ($p = 0,047$), так и висцерального жира ($p = 0,042$) в этой области [28].

В нашем исследовании при объективной оценке параметров сна у молодых мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом распределения ЖТ (в группе 3) выявлены статистически значимые более высокие показатели Т90%, ИД и доли лиц с возможными нарушениями сатурации, а также тенденция к ухудшению сатурации кислорода в крови (более низкие минимальные значения сатурации и более высокая частота эпизодов снижения сатурации $\leq 94\%$) по сравнению с группой без АО, что свидетельствует

● **Таблица 4.** Корреляционные связи характеристик сна со значениями шкал абсолютного ССР среди всех обследованных мужчин

● **Table 4.** Correlations of sleep characteristics with absolute CVR scale values among all examined men

Показатель		SCORE-2, % n = 51	Framingham-2008, % n = 122	PREVENT, % n = 122	QRISK3, % n = 143	Framingham-30 на основе ИМТ, % n = 150	Framingham-30 на основе липидов, % n = 150	Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, % n = 150
Продолжительность ночного сна, ч	r_s	-0,146	-0,103	-0,043	-0,123	-0,061	-0,071	-0,084
	p	0,306	0,259	0,651	0,144	0,459	0,391	0,308
Опросник PSQI, общий балл	r_s	-0,850	-0,081	-0,081	-0,131	-0,115	-0,096	-0,116
	p	0,554	0,375	0,377	0,118	0,161	0,242	0,159
Шкала Эпворта, баллы	r_s	0,053	0,105	0,096	0,058	0,103	0,068	0,066
	p	0,713	0,252	0,292	0,494	0,211	0,409	0,325
Средняя ночная сатурация, %	r_s	-0,152	-0,173	-0,220	-0,187	-0,255	-0,208	-0,209
	p	0,286	0,054	0,015	0,025	0,002	0,011	0,010
Минимальная сатурация, %	r_s	-0,026	-0,140	-0,202	-0,237	-0,296	-0,248	-0,259
	p	0,885	0,124	0,026	0,004	<0,001	0,002	0,001
Т90%, %	r_s	0,070	0,164	0,338	0,213	0,237	0,214	0,234
	p	0,624	0,064	0,047	0,010	0,001	0,008	0,004
ИД, эпиз. в ч	r_s	0,003	0,245	0,288	0,253	0,314	0,298	0,318
	p	0,985	0,006	0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Вероятность наличия СОАС	r_s	0,097	0,273	0,323	0,334	0,381	0,346	0,359
	p	0,497	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Т90% – доля времени сатурации ниже 90%; ИД – индекс десатураций.

● **Таблица 5.** Корреляционные связи характеристик сна со значениями шкал относительного ССР у всех обследованных мужчин

● **Table 5.** Correlation relationships between sleep characteristics and the values of the relative CVR scales in all examined men

Показатель		Framingham-2008, сосудистый возраст n = 122	QRISK3 n = 143	Framingham-30 на основе ИМТ n = 150	Framingham-30 на основе липидов n = 150
Продолжительность ночного сна, ч	r_s	0,178	0,210	0,214	0,167
	p	0,049	0,012	0,008	0,041
Опросник PSQI, общий балл	r_s	0,119	0,300	0,334	0,206
	p	0,190	<0,001	<0,001	0,011
Шкала Эпворта, баллы	r_s	0,010	0,082	0,081	-0,015
	p	0,916	0,331	0,323	0,856
Средняя ночная сатурация, %	r_s	-0,026	-0,076	-0,079	-0,081
	p	0,773	0,370	0,338	0,322
Минимальная сатурация, %	r_s	-0,029	-0,182	-0,172	-0,096
	p	0,752	0,030	0,035	0,241
Т90%, %	r_s	0,143	0,237	0,335	0,167
	p	0,106	0,004	<0,001	0,041
ИД, эпиз. в ч	r_s	-0,009	-0,048	-0,047	-0,047
	p	0,924	0,568	0,565	0,567
Вероятность наличия СОАС	r_s	0,043	0,100	0,160	0,151

Примечание. Т90% – доля времени сатурации ниже 90%; ИД – индекс десатураций.

о повышенном риске развития СОАС. Корреляционный анализ подчеркивает выявленные особенности в виде отрицательных связей показателей, отражающих жировую массу, измеренной различными методами, с уровнями средней и минимальной ночной сатурации. Несмотря на то что ИД и частота различных вероятностей апноэ при наличии АО (в группах 2 и 3) были сопоставимы независимо от типа жиросложения, они положительно коррелировали с параметрами, характеризующими жировую массу.

Таким образом, наши данные демонстрируют взаимосвязь АО, в особенности с превалированием висцерального жирового депо, и неоптимальными параметрами ночной сатурации кислорода у мужчин молодого возраста, что согласуется с результатами предшествующих исследований, демонстрирующих повышение риска развития гипоксемии при увеличении висцерального жира. В популяционном исследовании Н. Deng et al. 2023 г., охватившем 9 733 человека в возрасте от 35 до 74 лет, было проанализировано 6 различных показателей, ассоциированных с ожирением, а именно окружность шеи, процентное содержание жира в организме, соотношение ОТ / ОБ, ИВО, показатель накопления липидов и скорость метаболизма в состоянии покоя для установления их связи с риском развития СОАС.

Результаты продемонстрировали, что увеличение окружности шеи, процентного содержания жира и ИВО на одну единицу ассоциировалось с возрастанием риска СОАС на 13, 9 и 14% соответственно. Кроме того, увеличение ОТ / ОБ на 0,01 единицу было сопряжено с увеличением риска СОАС на 3%, а увеличение скорости метаболизма и показателя накопления липидов на 10 единиц – с возрастанием риска СОАС на 2 и 4% соответственно, вне зависимости от возраста, пола, наличия дислипидемии в анамнезе и менопаузального статуса [29]. Bingwei Ma et al. в 2022 г. обнаружили, что у пациентов, страдающих ожирением, именно висцеральный, а не подкожный жир демонстрирует значимую связь с СОАС и выступает в качестве независимого фактора риска развития данного заболевания [30].

Результаты проведенного нами исследования выявили статистически значимые корреляции между объективными характеристиками сна (отрицательные между средней и минимальной ночной сатурацией кислорода и положительные между Т90%, ИД и вероятностью наличия апноэ) и ССР, рассчитанным по всем шкалам абсолютного ССР, за исключением шкалы SCORE-2, что демонстрирует связь СОАС и ССЗ. Наши данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих, что ночная гипоксемия, вызванная, например, СОАС, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [31–33]. Согласно клиническим рекомендациям, у пациентов с ССЗ, таким как резистентная / плохо контролируемая гипертония, легочная гипертония и рецидивирующая фибрилляция предсердий, необходимо проводить скрининг на СОАС [14, 17, 27, 31]. Метаанализ 34 исследований 2021 г., охвативших 37 599 участников различных возрастных групп из 28 стран, продемонстрировал высокую коморбидность тяжелой формы СОАС с широким спектром патологических состояний. В частности, у пациентов с тяжелым

СОАС (ИД ≥ 30) достоверно чаще выявлялись ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (инфаркт миокарда), цереброваскулярные события (инсульт, эмболия головного мозга), а также острую и хроническую сердечную недостаточность [32]. Применение аппарата постоянного положительного давления в дыхательных путях в терапии СОАС демонстрирует клинически значимое улучшение симптоматики и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также способствует снижению ССР [33].

Среди молодых пациентов с СОАС также отмечается статистически значимое повышение риска ССЗ. Ida E. Albertsen et al. в 2024 г. провели когортное исследование, включающее более 20 тыс лиц в возрасте ≤ 50 лет с СОАС и 80 тыс лиц в группе контроля без данного заболевания. Результаты 5-летнего наблюдения показали, что у 31,8% пациентов с СОАС развились ССЗ, в сравнении с 16,5% в контрольной группе (ОР 1,96 [95% ДИ 1,90–2,02]). Артериальная гипертония спустя 5-летний период наблюдения была диагностирована у 27,3% пациентов с СОАС и у 15,0% лиц в контрольной группе (ОР 1,84 [95% ДИ 1,78–1,90]). Диабет развился у 6,8% пациентов с СОАС и у 1,4% лиц в контрольной группе (ОР 5,05 [95% ДИ 4,60–5,54]) [34].

Примечательно, что в нашем исследовании показатели, отражающие субъективные характеристики КС (количество баллов по опроснику PSQI и продолжительность ночного сна), не отличаясь между группами с АО и без него, продемонстрировали положительные корреляции с показателями относительного ССР. Предыдущие исследования продемонстрировали, что как недостаточная, так и избыточная продолжительность сна ассоциируется с увеличением риска смертности от всех причин и ССЗ [35, 36]. Qiman Jin et al. в 2022 г. по данным американского когортного исследования NHANES (25 481 человек, из них 48,6% мужчины, средний возраст 46,3 года) подчеркнули важность адекватной продолжительности сна, находящейся в диапазоне от 6 до 8 ч, для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы и снижения общей смертности: 187 тыс случаев ССЗ (популяционная доля 1,8%, ДИ 0,9–2,3%) были связаны с короткой продолжительностью сна (5 и менее ч), а 947 тыс случаев ССЗ (популяционная доля 9,2%, ДИ 6,4–11,6%) были связаны с большой продолжительностью сна (9 и более ч) с 2018 по 2028 г. [35]. Крупный метаанализ 2022 г., который включил 57 статей с участием 3,2 млн человек, выявил U-образную зависимость между риском ССЗ и продолжительностью ночного сна ($p < 0,0001$). Авторы обнаружили, что продолжительность ночного сна, связанная с более низким риском, составляет от 4,3 до 10,3 ч в сут., при этом самый низкий риск соответствует 7,5 ч в сут. [36].

Полученные результаты подчеркивают важность субъективной и объективной оценки различных характеристик сна, в том числе исключения нарушений дыхания во сне и гипоксемии у мужчин молодого возраста с АО для стратификации ССР и своевременной профилактики, диагностики и лечения ССЗ, указывая на необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между нарушениями сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субъективная оценка КС у мужчин молодого возраста (20–45 лет) оказалась сопоставимой в группах, стратифицированных по наличию или отсутствию АО. Мужчины с АО чаще, чем мужчины без АО, испытывали потребность в дневном сне, что может быть объяснено ночной гипоксемией. У мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом РЖТ, по сравнению с мужчинами без АО, отмечены более высокие значения ИД и более высокий процент лиц с возможным апноэ.

Неудовлетворительные характеристики ночного сна, выявленные как объективными, так и субъективными методами, были ассоциированы с наличием ожирения и его висцерализацией. В частности, выявлены прямые корреляции между характеристиками жирового состава тела (антропометрия, УЗИ, калиперометрия, БИА) и Т90%, ИД, вероятностью наличия апноэ, значениями шкалы Эпворта

и обратные – с уровнями средней и минимальной ночной сатурации, продолжительностью ночного сна.

Субъективные показатели КС (продолжительность ночного сна, количество баллов по опроснику PSQI) и объективный показатель Т90% положительно коррелировали со значениями шкал относительного ССР, наименьшее число ассоциаций зарегистрировано со шкалой Framingham-2008. С данными шкал абсолютного ССР коррелировали лишь объективные показатели КС (средняя ночная и минимальная сатурация, Т90%, ИД, вероятность наличия апноэ), наименьшее число ассоциаций также зарегистрировано со шкалой Framingham-2008, которая может использоваться как для оценки абсолютного, так и относительного ССР, а со шкалой SCORE-2 ассоциаций каких-либо изучаемых параметров КС выявлено не было.

Поступила / Received 09.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2025

Принята в печать / Accepted 25.09.2025



Список литературы / References

- Feingold CL, Smiley A. Healthy Sleep Every Day Keeps the Doctor Away. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10740. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710740>.
- Ribeiro LL, Rossi de Almeida V, Martins da Silva D, Rossi de Almeida F. Sleep quality, sedentary behavior and cardiovascular risk in young adults. *Brazilian Journal of Natural Sciences*. 2023;5(1):E1742023-1. <https://doi.org/10.31415/bjns.v5i1.174>.
- Fernström M, Fernberg U, Hurtig-Wennlöf A. The importance of cardiorespiratory fitness and sleep duration in early CVD prevention: BMI, resting heart rate and questions about sleep patterns are suggested in risk assessment of young adults, 18–25 years: The cross-sectional lifestyle, biomarkers and atherosclerosis (LBA) study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1715. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09801-3>.
- Addo PNO, Mundagowa PT, Zhao L, Kanyangarara M, Brown MJ, Liu J. Associations between sleep duration, sleep disturbance and cardiovascular disease biomarkers among adults in the United States. *BMC Public Health*. 2024;24(1):947. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18381-5>.
- Yu Y, Chen Y, Zhang H, Ai S, Zhang J, Benedict C et al. Sleep Duration and Visceral Adipose Tissue: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):2992–2999. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac551>.
- Цыганкова ОВ, Бадин АР, Бондарева ЗГ, Ложкина НГ, Платонов ДЮ. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):3–10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
- Tsygankova OV, Badin AR, Bondareva ZG, Lozhkina NG, Platonov DY. Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
- Rodrigues GD, Fiorelli EM, Furlan L, Montano N, Tobaldini E. Obesity and sleep disturbances: The “chicken or the egg” question. *Eur J Intern Med*. 2021;92:11–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.017>.
- Tao F, Cao Z, Jiang Y, Fan N, Xu F, Yang H et al. Associations of sleep duration and quality with incident cardiovascular disease, cancer, and mortality: a prospective cohort study of 407,500 UK biobank participants. *Sleep Med*. 2021;81:401–409. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.015>.
- Xue R, Li Q, Geng Y, Wang H, Wang F, Zhang S. Abdominal obesity and risk of CVD: a dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies. *Br J Nutr*. 2021;126(9):1420–1430. <https://doi.org/10.1017/S0007114521000064>.
- Жернакова ЮВ, Железнова ЕА, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Яровая ЕБ и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
- Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaia EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study ESSE-RF. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(10):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
- Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Фильченко ИА, Ротарь ОП, Свириев ЮВ, Жернакова ЮВ и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4-2): 26–34. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184226>.
- Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar OP, Sviryaev YuV, Zhernakova YuV et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184226>.
- Kasper AM, Langan-Evans C, Hudson JF, Brownlee TE, Harper LD, Naughton RJ et al. Come Back Skinfolts, All Is Forgiven: A Narrative Review of the Efficacy of Common Body Composition Methods in Applied Sports Practice. *Nutrients*. 2021;13(4):1075. <https://doi.org/10.3390/nu13041075>.
- Остроумова ОД, Кочетков АИ, Эбзеева ЕЮ, Переверзев АП. *Инсомния и полиморбидность*. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 2021. 76 с. Режим доступа: https://irbis.mapo.ru/UploadFiles/UchebPosobiya/uchposobie_insomnii_v_pechaty.pdf.
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
- Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med*. 1993;95(3):309–314. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90284-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90284-v).
- Xue M, Zhang X, Chen K, Zheng F, Wang B, Lin Q et al. Visceral adiposity index, premature mortality, and life expectancy in US adults. *Lipids Health Dis*. 2025;24(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02560-3>.
- Бузунов РВ, Иванова ИЛ, Кононов ЮН, Лопухин СЛ, Максимов НИ, Пименов ЛТ. *Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне*. Ижевск: ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»; 2013. 40 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vfjloj>.
- Esteban-Amarilla C, Martin-Bote S, Jurado-García A, Palomares-Muriana A, Feu-Collado N, Jurado-Gamez B. Usefulness of Home Overnight Pulse Oximetry in Patients with Suspected Sleep-Disordered Breathing. *Can Respir J*. 2020;2020:1891285. <https://doi.org/10.1155/2020/1891285>.
- Huang Y, Wang Y, Huang Y, Zhai M, Zhou Q, Zhao X et al. Prognostic value of sleep apnea and nocturnal hypoxemia in patients with decompensated heart failure. *Clin Cardiol*. 2020;43(4):329–337. <https://doi.org/10.1002/clc.23319>.
- Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1695–1703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv624>.
- Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Аметов АС. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):7–17. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
- Veretyuk VV, Tsygankova OV, Ametov AS. Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men. *Doktor.Ru*. 2023;22(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
- Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Тимошенко ОВ. Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани. *Медицинский совет*. 2025;19(6):230–240. <https://doi.org/10.21518/ms2025-057>.

- Veretyuk VV, Tsygankova OV, Timoshchenko OV. Cardiovascular risk assessment and its association with body fat distribution pattern in young men. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):230–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-057>.
23. Rodrigues GD, Fiorelli EM, Furlan L, Montano N, Tobaldini E. Obesity and sleep disturbances: The “chicken or the egg” question. *Eur J Intern Med*. 2021;92:11–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.017>.
 24. Svetnik V, Snyder ES, Tao P, Roth T, Lines C, Herring WJ. How well can a large number of polysomnography sleep measures predict subjective sleep quality in insomnia patients? *Sleep Med*. 2020;67:137–146. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.020>.
 25. Saeed HA, Mohsen AH, Alqayem AT, Hasan SH, Hasan MM, Alzeera HA. Sleep Quality and Its Contributing Factors Among Patients With Obesity: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(11):e74038. <https://doi.org/10.7759/cureus.74038>.
 26. Ahmed Abdallah A, Mohamad Mahfouz E, Sameh Mohammed E, Anwer Emam S, Ahmed Abd-El Rahman T. Sleep quality and its association with body weight among adults: an epidemiological study. *Malaysian J Public Health Med*. 2021;21(1):327–335. <https://doi.org/10.37268/mjphm/vol.20/no.3/art.912>.
 27. Цыганкова ОВ, Калинина ЕМ, Латынцева ЛД, Воевода МИ. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертензии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5(74):74–80. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-74-80>.
Tsygankova OV, Kalinina EM, Latyntseva LD, Voevoda MI. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5(74):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-74-80>.
 28. Covassin N, Singh P, McCrady-Spitzer SK, St Louis EK, Calvin AD, Levine JA, Somers VK. Effects of Experimental Sleep Restriction on Energy Intake, Energy Expenditure, and Visceral Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(13):1254–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.038>.
 29. Deng H, Duan X, Huang J, Zheng M, Lao M, Weng F et al. Association of adiposity with risk of obstructive sleep apnea: a population-based study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1835. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16695-4>.
 30. Ma B, Li Y, Wang X, Du L, Wang S, Ma H et al. Association Between Abdominal Adipose Tissue Distribution and Obstructive Sleep Apnea in Chinese Obese Patients. *Front Endocrinol*. 2022;13:847324. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.847324>.
 31. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56–e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
 32. Mitra AK, Bhuiyan AR, Jones EA. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases*. 2021;9(4):88. <https://doi.org/10.3390/diseases9040088>.
 33. Alterki A, Abu-Farha M, Al Shawaf E, Al-Mulla F, Abubaker J. Investigating the Relationship between Obstructive Sleep Apnoea, Inflammation and Cardio-Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6807. <https://doi.org/10.3390/ijms24076807>.
 34. Albertsen IE, Bille J, Piazza G, Lip GYH, Nielsen PB. Cardiovascular Risk in Young Patients Diagnosed With Obstructive Sleep Apnea. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(8):e033506. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033506>.
 35. Jin Q, Yang N, Dai J, Zhao Y, Zhang X, Yin J, Yan Y. Association of Sleep Duration With All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Prospective Cohort Study. *Front Public Health*. 2022;10:880276. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.880276>.
 36. Huang YM, Xia W, Ge YJ, Hou JH, Tan L, Xu W, Tan CC. Sleep duration and risk of cardio-cerebrovascular disease: A dose-response meta-analysis of cohort studies comprising 3.8 million participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:907990. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907990>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Веретюк, О.В. Цыганкова
 Концепция и дизайн исследования – О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк
 Написание текста – В.В. Веретюк, О.В. Цыганкова,
 О.В. Тимошенко
 Сбор и обработка материала – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Обзор литературы – В.В. Веретюк
 Анализ материала – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Статистическая обработка – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Редактирование – О.В. Цыганкова
 Утверждение окончательного варианта статьи –
 О.В. Цыганкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Varvara V. Veretyuk, Oksana V. Tsygankova
 Study concept and design – Oksana V. Tsygankova, Varvara V. Veretyuk
 Text development – Varvara V. Veretyuk, Oksana V. Tsygankova,
 Olga V. Timoshchenko
 Collection and processing of material – Varvara V. Veretyuk,
 Olga V. Timoshchenko
 Literature review – Varvara V. Veretyuk
 Material analysis – Varvara V. Veretyuk, Olga V. Timoshchenko
 Statistical processing – Varvara V. Veretyuk, Olga V. Timoshchenko
 Editing – Oksana V. Tsygankova
 Approval of the final version of the article – Oksana V. Tsygankova

Информация об авторах:

Веретюк Варвара Васильевна, ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; varvara@veretyuk.ru
Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru
Тимошенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; lentis@yandex.ru

Information about the authors:

Varvara V. Veretyuk, Assistant of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; varvara@veretyuk.ru
Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630005, Russia; oksana_c.nsk@mail.ru
Olga V. Timoshchenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630005, Russia; lentis@yandex.ru

Непрерывный мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на пероральной сахароснижающей терапии

И.А. Кузина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>, mia986@mail.ru

Э.А. Эльмурзаева, <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>, elmi.rami@yandex.ru

Н.А. Петунина, <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>, napetunina@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности при сахарном диабете 2-го типа (СД2). Параметры непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) могут быть эффективным инструментом оценки сердечно-сосудистого риска при СД2.

Цель. Изучить параметры НМГ у пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии в зависимости от сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Включались пациенты с СД2, получающие терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Проводилось общее клиническое обследование, лабораторные методы исследования, а также НМГ.

Результаты. Включено 86 пациентов с СД2 длительностью более 1 года. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в анамнезе. В 1-й группе в подгруппе высокого риска медиана гликированного гемоглобина (HbA1c) составила 6,8%, в 2-й группе – 9,1% ($p = 0,003$). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был достоверно выше в обеих подгруппах группы 1 ($p = 0,004$). Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был достоверно ниже в группе 2 ($p = 0,002$). Разница между уровнем HbA1c и индикатором контроля уровня глюкозы (GMI) более 0,5% встречалась у 72,9% пациентов. В группе 1 выявлены статистически значимые отличия в возрасте пациентов в зависимости от соотношения GMI/HbA1c. Установлены достоверные различия при сравнении частоты гипогликемии 3-й степени в зависимости от степени риска ССЗ ($p = 0,012$).

Выводы. Разница между HbA1c и GMI более 0,5% и соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 могут указывать на высокую степень гликирования у пациентов с СД2. Гипогликемия 3-й степени при СД2 может быть серьезным фактором риска прогрессии АССЗ. Уровень GMI связан с гипогликемическими состояниями и может служить индикатором гипогликемии. Прямая взаимосвязь уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) с GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе может дать понимание о дополнительных факторах прогрессии АССЗ у пациентов с СД2.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, индикатор контроля уровня глюкозы, соотношение GMI/HbA1c, гипогликемия, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Кузина ИА, Эльмурзаева ЭА, Петунина НА. Непрерывный мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на пероральной сахароснижающей терапии. *Медицинский совет.* 2025;19(16):107–118. <https://doi.org/10.21518/ms2025-414>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus on oral hypoglycemic therapy

Irina A. Kuzina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>, mia986@mail.ru

Elmira A. Elmurzaeva, <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>, elmi.rami@yandex.ru

Nina A. Petunina, <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>, napetunina@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Continuous glucose monitoring (CGM)-derived parameters may serve as effective tools for assessing cardiovascular risk in T2DM.

Aim. To study CGM parameters in patients with T2DM receiving oral glucose-lowering therapy, depending on cardiovascular risk.

Materials and methods. The study included patients with T2DM receiving treatment with oral glucose-lowering drugs. All participants underwent clinical and laboratory examinations and CGM.

Results. A total of 86 patients with T2DM and disease duration > 1 year were included. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) history. In Group 1 had a median HbA1c

of 6.8%, in Group 2 it was 9.1% ($p = 0.003$). Low-density lipoprotein (LDL) levels were significantly higher in both subgroups of Group 1 ($p = 0.004$). Glomerular filtration rate (GFR) was significantly lower in Group 2 ($p = 0.002$). A discrepancy between HbA1c and the glucose management indicator (GMI) of more than 0.5% was observed in 72.9% patients. In Group 1, statistically significant age differences were observed depending on the GMI/HbA1c ratio. A reliable association was found between the frequency of level 3 hypoglycemia and cardiovascular risk grade ($p = 0.012$).

Conclusions. A discrepancy greater than 0.5% between HbA1c and GMI and a GMI/HbA1c ratio of less than 0.9, may indicate a high degree of glycation in patients with T2DM. The level 3 hypoglycemia in T2DM may represent a serious risk factor for ASCVD progression. GMI level is associated with hypoglycemic episodes and may serve as an indicator of hypoglycemia risk. A direct correlation between triglyceride (TG) and very low-density lipoprotein (VLDL) levels with GMI in patients with a history of ASCVD may provide insights into additional factors contributing to ASCVD progression in T2DM.

Keywords: glycated hemoglobin, glucose monitoring indicator, hypoglycemia, GMI/HbA1c ratio, cardiovascular diseases

For citation: Kuzina IA, Elmurzaeva EA, Petunina NA. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus on oral hypoglycemic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):107–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-414>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная распространенность сахарного диабета, по данным Международной федерации диабета, среди взрослого населения в 2024 г. составила 588,7 млн человек¹. По прогнозам, к 2050 г. это число увеличится до 853 млн человек, т. е. на 45%. СД2 составляет более 90% всех случаев сахарного диабета, являясь 8-й ведущей причиной заболеваемости в мире. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра СД по состоянию на 01.07.2025 г., распространенность СД2 составляла более 5,2 млн человек, т. е. 3 503,8 заболевших на 100 тыс. населения².

ССЗ являются основной причиной смертности при СД2. Результаты последних исследований показали, что у пациентов с СД2 по сравнению с людьми без СД2 на 60% выше риск развития ССЗ, на 54% – инсульта, на 73% – инфаркта миокарда, на 84% – сердечной недостаточности. При этом абсолютные риски значительно выше у тех, у кого СД2 развился в более молодом возрасте (до 40 лет) [1, 2]. В РФ в 2023 г. на долю смертей от ССЗ при СД2 приходилось 51% случаев [3]. Снижение риска ССЗ при СД2 возможно при достижении целевых уровней гликемии и HbA1c. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета определяют для большинства небеременных пациентов с СД целевой уровень HbA1c < 7% [4].

Несмотря на то что HbA1c является золотым стандартом долгосрочного управления СД, он имеет ряд ограничений. Так, по уровню HbA1c невозможно судить о гипогликемических состояниях и вариабельности гликемии у пациентов. Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) является эффективным и уже достаточно привычным инструментом управления СД. Связь времени нахождения в диапазоне с диабетической ретинопатией, нефропатией и полинейропатией у пациентов с СД2 подтверждена многочисленными исследованиями [5–7]. Более высокие значения времени в целевом диапазоне (ВЦД) ассоциируются с более низкой частотой развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ)

у пациентов с СД2. В 2023 г. на конференции по передовым технологиям и методам лечения диабета (АТТД) был включен новый гликемический показатель НМГ «время в узком диапазоне» [8]. Время в узком диапазоне определяется как доля (%) времени, проведенного в диапазоне глюкозы от 3,9 до 7,8 ммоль/л. В 2025 г. термин «время в узком диапазоне» заменен на «время в нормальной гликемии»³. Переход ко времени в нормальной гликемии объясняется тем, что постпрандиальная гипергликемия и нарушенная толерантность к глюкозе представляют собой факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или смерти. Международная федерация диабета определяет постпрандиальную гипергликемию как уровень глюкозы 7,8 ммоль/л или выше [9].

Вариабельность гликемии (ВГ) – независимый от HbA1c фактор риска неблагоприятного прогноза для пациентов с СД и осложнениями [10]. GMI – один из стандартных показателей отчета амбулаторного гликемического профиля, основанный на расчетах HbA1c по средним показателям глюкозы по данным НМГ на обширной популяции. Значение GMI может соответствовать, превышать или быть ниже HbA1c, определяемого лабораторно. Различия между GMI и HbA1c отражают индивидуальные особенности пациента (продолжительность жизни эритроцитов, особенности связывания глюкозы с молекулой гемоглобина), а также могут быть связаны с краткосрочными колебаниями глюкозы (стресс, острое заболевание и т. д.). GMI позволяет оценить динамику гликемического контроля, но не заменяет HbA1c, определяемый лабораторно [11].

Многочисленные исследования показали клинически значимые индивидуальные различия между GMI и лабораторно определяемым HbA1c, вероятно, связанные с тем, что GMI основывается на краткосрочных средних значениях гликемии, а HbA1c – на долгосрочном влиянии глюкозы [12]. Имеются данные о том, что соотношение GMI/HbA1c может быть инструментом для выявления пациентов с более высокой скоростью гликирования [13]. Хорошо известно, что накопление конечных продуктов гликирования – это определяющий фактор прогрессии

¹ IDF Diabetes Atlas. 11th ed. 2025. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.

² Профессиональный Всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического научного центра. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.

³ Sandy Vogt. ATTD 2025: Closing the loop to cures. Available at: <https://www.breakthrough1d.org/news-and-updates/att2025-closing-the-loop-to-cures/#:~:text=Time%20in%20Tight%20Range%2C%20which,better%20until%20there%20are%20cures.>

осложнений СД2 и высокого сердечно-сосудистого риска [14]. Однако имеющиеся данные основаны на пациентах с СД1 либо на пациентах без СД [15, 16].

На современном этапе развития фармакологии СД2 проблема гипогликемических состояний у пациентов на ПССП отошла на второй план, т. к. современные сахароснижающие препараты обладают низким риском гипогликемии, а значения HbA1c не отражают краткосрочных колебаний гликемии в виде гипогликемии. Однако проблема гипогликемических состояний даже на ПССП с низким риском гипогликемии, возможно, гораздо шире, чем кажется.

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров НМГ у пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии в зависимости от сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное исследование на базах кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в период 2021–2024 гг. В исследование включались пациенты в возрасте 35–80 лет с СД2 длительностью более года и предшествующей стабильной терапией ПССП не менее 3 мес. Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (ИМ) в течение 12 нед. до момента включения, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 12 нед. до момента включения, беременность, терапия инсулином на момент включения в исследование, индекс массы тела (ИМТ) > 45 кг/м², наличие других тяжелых хронических заболеваний.

В исследование включены 86 пациентов. Все участники исследования проходили общее клиническое обследование с измерением роста, массы тела, окружности талии, окружности бедер, систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, лабораторные методы исследования (определение уровня HbA1c, исследование триглицеридов (ТГ), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ЛПНП, ЛПОНП, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина сыворотки крови). Исключение острых ишемических явлений в миокарде проводилось на основании данных медицинских карт (электрокардиографии в 12 отведениях с оценкой частоты сердечных сокращений, ритма сердца, измерением интервалов PQ, QRS, QT, фиксацией нарушений проводимости ритма, изменений миокарда). Всем пациентам проводился НМГ в течение 14 дней.

Определение уровня HbA1 проводилось на анализаторе Lifotronic H9 (Shenzhen Lifotronic Technology Co, Китай). Биохимические лабораторные исследования проводились на автоматическом анализаторе AU5800 (Beckman Coulter, США). Уровень С-реактивного белка (СРБ) выше 3 мг/л рассматривался как фактор высокого риска ССЗ. НМГ осуществлялся с использованием системы Flash-мониторинга Free Style Libre (Abbott Diabetes Care, Соединенное Королевство). Сканирование датчика проводилось с помощью сканера или личного смартфона пациента с предварительно установленным приложением Libre Link.

Для оценки результатов НМГ использовался отчет, сформированный на платформе Libre View. Оценивались следующие данные отчета: глюкоза средняя, GMI, вариабельность уровня глюкозы, время в целевом диапазоне (ВЦД) (3,9–10,0 ммоль/л), время в нормальной гликемии (3,9–7,8 ммоль/л), время выше целевого диапазона (более 10,0 ммоль/л), время ниже целевого диапазона (менее 3,9 ммоль/л), количество гипогликемических явлений, средняя длительность гипогликемии. С целью оценки степени тяжести гипогликемических состояний использовались клинические рекомендации по использованию амбулаторного профиля глюкозы при лечении диабета [17]. Гипогликемия 1-й степени определялась при уровне глюкозы 3,9–3,0 ммоль/л, гипогликемия 2-й степени – при уровне глюкозы менее 3,0 ммоль/л продолжительностью более 60 мин или с частотой более 5 явлений, гипогликемия 3-й степени определялась периодичностью независимо от продолжительности событий. Период определялся как ≥ 5 гипогликемических явлений с уровнем глюкозы менее 3,0 ммоль/л с интервалом в 6 ч за 14 дней.

Для оценки вариабельности гликемии использовались индексы вариабельности, которые оценивались за дневной период (с 06:00 до 23:59, ночной период (с 24:00 до 05:59), а также за весь период ношения датчика. Расчет индексов вариабельности гликемии осуществлялся с помощью программного обеспечения Easy GV® version 8.0. Оценивались следующие индексы: стандартное отклонение (SD) – степень разброса (дисперсии) значений гликемии, индекс длительного повышения гликемии (CONGA) – SD различий гликемии в данный момент времени и n часов назад, индекс лабильности гликемии (LI), скорость изменений уровня глюкозы в дневные периоды (J-индекс), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), скорость изменения гликемии в час (MAG), значение M.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 2013 г. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены пациенты с СД2 длительностью более 1 года ($n = 86$) (33 женщины, 53 мужчины), получающие ПССП. Диагноз СД2 был установлен в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999–2013 гг.) и по данным медицинской документации. Медиана длительности СД2 составила 8 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Критерием для разделения пациентов на группы являлось наличие или отсутствие АССЗ и хронической сердечной недостаточности (ХСН): группа 1 ($n = 46$) (34 мужчины, 12 женщин) включала пациентов с СД2 без АССЗ и ХСН в анамнезе; группа 2 ($n = 40$) (19 мужчин,

- **Таблица 1.** Общая клиническая характеристика пациентов
 ● **Table 1.** General clinical characteristics of patients

Признак	Значение	
	Me	Q1-Q3
Возраст, годы	58,5	48–64
Длительность СД2, годы	8	4–13
Масса тела, кг	97	84–110
Окружность талии, см	110	104–116,5
САД, мм рт. ст.	140	125–140
ДАД, мм рт. ст.	80	80–90
НbA1c, %	7,7	6,5–10
ИМТ, кг/м ²	M ± SD	95% ДИ
	33,2 ± 5,3	32,1–34,4

- **Таблица 2.** Характеристика пациентов по группам
 ● **Table 2.** Characteristics of patients by groups

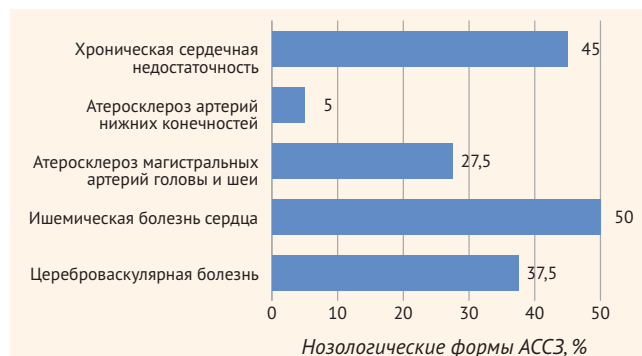
Показатель		Группа 1 ($n = 46$)		Группа 2 ($n = 40$)	p
		Высокого риска ($n = 18$)	Очень высокого ($n = 28$)		
Пол	Мужской	13	21	19	0,042*
	Женский	5	7	21	
		Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
Возраст, годы		55 [43–58]	51,5 [41–59]	63 [59,5–68,0]	<0,001* $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,003$
Длительность СД2, годы		3,5 [1–9]	7 [3,5–9,0]	10,5 [6,5–15,0]	<0,001* $p_{2-3} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,001$
Масса тела, кг		97 [89–110]	105,3 [94–121]	86,5 [80–100]	<0,001* $p_{2-3} < 0,001$
САД, мм рт. ст.		140 [130–150]	130 [124–140]	135 [120–140]	0,156
ДАД, мм рт. ст.		80 [80–90]	80 [80–90]	80 [80–90]	0,294
		M ± SD (95% ДИ)	M ± SD (95% ДИ)	M ± SD (95% ДИ)	
ИМТ, кг/м ²		33,7 ± 5,6 (30,9–36,4)	34,5 ± 5,2 (33,5–37,6)	31,4 ± 4,7 (29,9–32,9)	0,005* $P_{2-3} = 0,01$

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

21 женщина) включала пациентов с СД2 и АССЗ с наличием или без ХСН в анамнезе. Пациенты группы 1 дополнительно были разделены на 2 подгруппы: высокого сердечно-сосудистого риска ($n = 18$) и очень высокого риска ($n = 28$). К группе высокого риска были отнесены пациенты без поражения органов-мишеней с длительностью СД2 ≥ 10 лет или без поражения органов-мишеней с 1 или 2 основными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст пациента ≥ 50 лет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение). К группе очень высокого риска отнесены пациенты с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия) или с 2 и более основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты с длительностью СД2 более 20 лет. Характеристика пациентов по группам представлена в *табл. 2*. Пациенты группы 2 были достоверно старше, имели большую длительность СД2, при этом масса тела и ИМТ в группе 2 были достоверно ниже по сравнению с группой 1.

Нозологические формы АССЗ в группе 2 были представлены цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) – 37,5%, включая ОНМК – 26,7% и хроническую ишемию головного мозга – 73,3%, ишемической болезнью сердца (ИБС) – 50,0%, включая инфаркт миокарда в анамнезе и постинфарктный кардиосклероз – 35,0%, стентирование коронарных артерий – 15,0%, аорто-коронарное шунтирование – 15,0%, фибрилляцию предсердий – 50,0%, стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи – 27,5%, атеросклерозом артерий нижних конечностей – 5,0%, ХСН – 45% (*рис. 1*).

- **Рисунок 1.** Нозологические формы атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в группе 2
- **Figure 1.** Nosological entities for atherosclerotic cardiovascular diseases in group 2



- **Таблица 3.** Сахароснижающая терапия в группах, Абс. (%)
- **Table 3.** Glucose lowering therapy in the groups

Препарат	Группа 1 (n = 46)		Группа 2 (n = 40)	p
	Высокого риска (n = 18)	Очень высокого (n = 28)		
Производные сульфонилмочевины (ПСМ)	7 (38,9)	11 (39,3)	25 (62,5)	0,097
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2)	7 (38,9)	10 (35,7)	16 (40)	0,937
Монотерапия метформином	3 (16,7)	7 (25)	6 (15)	0,564

- **Таблица 4.** Сравнительная межгрупповая оценка лабораторных показателей, Ме [Q1–Q3]
- **Table 4.** Comparative evaluation of laboratory test findings between groups

Показатель	Группа 1 (n = 46)		Группа 2 (n = 40)	p
	Высокого риска (n = 18)	Очень высокого (n = 28)		
Гликированный гемоглобин, %	6,8 [6,1–7,2]	7,9 [6,7–9,1]	9,1 [7,0–12,4]	0,005* $p_{1-3} = 0,003$
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,6–3,2]	3,2 [2,3–4,6]	2,6 [1,7–3,7]	0,039* $p_{1-2} = 0,04$
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5–6,0]	5,6 [4,4–7,2]	4,8 [3,5–6,4]	0,252
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,7–3,6]	3,5 [2,2–4,6]	2,4 [1,5–3,2]	0,004* $p_{1-3} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,011$
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9–1,3]	1,1 [1,0; 1,1]	1,2 [1–1,6]	0,503
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 [0,7–1,2]	1,3 [0,8–1,7]	1,0 [0,7–1,3]	0,296
АЛТ, Ед/л	42,8 [25,1–53,7]	35,8 [27,7–81,7]	25,6 [17,0–36,7]	0,001* $p_{2-3} = 0,002$
АСТ, Ед/л	27,9 [21,8–34,1]	26 [20,3–47,5]	21,4 [18,7–27,9]	0,082
Микроальбумин мочи	5,3 [2,7–7,4]	5,8 [4,4–10,1]	6,4 [2,8–20,4]	0,318
СКФ (СКDEPI, мл/мин/1,73 м ²) (Me, Q1; Q3)	79,7 [74,5–95,6]	87,9 [72,5–98,5]	68 [54–86,3]	<0,001 $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,002$

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

При анализе получаемой сахароснижающей терапии в группах статистически значимых различий в отношении приема различных классов ПССП выявлено не было (табл. 3).

При анализе сопутствующей терапии было выявлено, что пациенты группы 2 чаще принимали гиполипидемическую терапию статинами ($p = 0,001$), дозы статинов были статистически значимо выше в группе 2 ($p < 0,001$).

Сравнительная межгрупповая оценка выявила статистически значимые межгрупповые различия в уровне HbA1c: в группе 1 в подгруппе высокого риска медиана составила 6,8%, в 2-й группе – 9,1% ($p = 0,003$). Уровень триглицеридов в обеих группах был выше референсных значений, при этом достоверно выше в подгруппе очень высокого риска по сравнению с подгруппой высокого риска ($p = 0,04$). Уровень ЛПНП был достоверно выше

в обеих подгруппах группы 1 по сравнению с группой 2 ($p = 0,004$). Уровень СКФ был достоверно ниже в группе 2 – 68 мл/мин/1,73 м² по сравнению с подгруппой высокого – 79,7 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,01$) и очень высокого риска – 87,9 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,002$). В обеих группах хроническая болезнь почек (ХБП) соответствовала 2-й стадии. Уровни микроальбумина мочи и креатинина сыворотки крови достоверно не отличались в группах (табл. 4).

Непрерывный мониторинг глюкозы проведен 59 пациентам с уровнем СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². При проведении анализа данных НМГ по группам средний уровень глюкозы за период исследования достоверно не отличался и составил в группе 1 в подгруппе высокого риска 6 ммоль/л, очень высокого риска – 6,4 ммоль/л, в группе 2 – 6,2 ммоль/л. Медиана GMI в группе 1 в подгруппе высокого риска составила 5,9%, очень высокого

● **Таблица 5.** Сравнительный анализ данных непрерывного мониторинга глюкозы
 ● **Table 5.** Comparative analysis of continuous glucose monitoring results

1,5 мм	Группа 1 (n = 41)		Группа 2 (n = 18)	p
	Высокого риска (n = 18)	Очень высокого (n = 23)		
	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
GMI, %	5,9 [5,6–6,1]	6,3 [5,6–6,6]	5,9 [5,6–6,1]	0,45
Вариабельность гликемии, %	22,5 [20,1–25,4]	23,4 [21,5–26,7]	26,9 [19,6–31,4]	0,384
Время в целевом диапазоне, %	94,5 [92–96]	89 [84,5–93,0]	89 [79–93]	0,041* p ₁₋₂ = 0,064
Время в нормальной гликемии, %	85 [80–90]	71 [60–87]	69 [64–79]	0,055
Время ниже целевого диапазона, %	4,5 [1–6]	2 [0,5–10,5]	3 [0–15]	0,943
Время выше целевого диапазона, %	1 [0–2]	3 [0–11]	3 [0–6]	0,349
Количество явлений гипогликемии	6 [2–10]	5 [1,0–11,5]	5,5 [1–14]	0,913
Количество явлений гипогликемии в ночное время	5 [0–8]	3 [0–8]	5 [0–12]	0,864
Количество явлений гипогликемии в дневное время	2 [0–7]	2 [0,9]	3 [0–11]	0,888
	M ± SD (95% ДИ)	M ± SD (95% ДИ)	M ± SD (95% ДИ)	
Глюкоза средняя, ммоль/л	6,0 ± 0,9 (5,6–6,4)	6,4 ± 1,3 (5,9–7,0)	6,2 ± 1,3 (5,6–6,9)	0,503
Средняя длительность гипогликемии, мин	123,5 ± 80,4 (83,5–163,5)	112,8 ± 93 (72,6–153,0)	130,2 ± 110,8 (75,1–185,3)	0,855

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

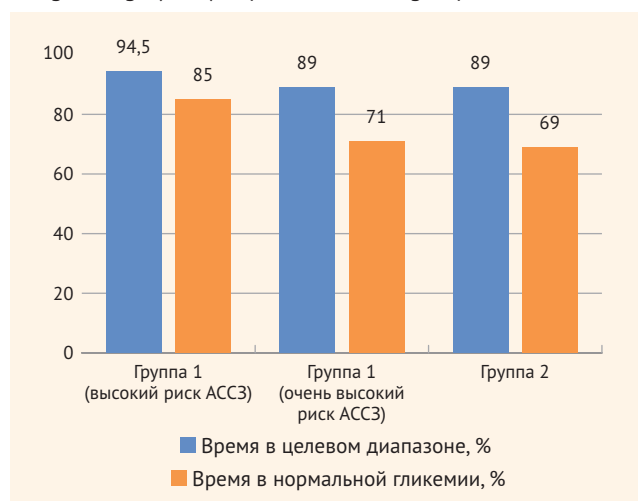
риска – 6,3%, в группе 2 – 5,9%. Вариабельность гликемии в группах находилась в пределах допустимых значений, достоверных отличий не выявлено. Были выявлены статистически значимые отличия в ВЦД: несмотря на то что все пациенты достигали целевых значений данного показателя (более 70%), показатель ВЦД был выше у пациентов без АССЗ и ХСН в подгруппе высокого риска по сравнению с подгруппой очень высокого риска и группой пациентов с АССЗ (p = 0,041). Время в нормальной гликемии достоверно не отличалось в группах, однако наблюдалась тенденция к более низкому значению данного параметра в группе 2 (рис. 2). Сравнительный анализ данных НМГ представлен в табл. 5.

При сравнении уровней HbA1c и GMI были выявлены расхождения в значениях. Так, показатель GMI не имел статистически значимых отличий в исследуемых группах в отличие от уровня HbA1c. Нами была вычислена математическая разность между уровнем HbA1c и GMI, а также соотношение между GMI и HbA1c.

Разница между уровнем HbA1c и GMI более 0,2% встречалась у 50 пациентов (84,7%), более 0,3% – у 47 пациентов (79,7%), более 0,5% – у 43 пациентов (72,9%), более 1% – у 28 пациентов (47,5%).

При сравнении полученных величин разницы между уровнем HbA1c и GMI с пороговым значением 0,5% было установлено статистически значимое отличие: в подгруппе высокого риска АССЗ разница более 0,5% встречалась достоверно чаще (p = 0,002). Значения соотношения GMI/HbA1c менее 0,9 встречались во всех группах без достоверных отличий (табл. 6).

● **Рисунок 2.** Сравнение времени в целевом диапазоне и времени в нормальной гликемии у пациентов двух групп
 ● **Figure 2.** Comparison of time in target range (TIR) and time in tight range (TITR) in patients in two groups



АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь средней силы между соотношением GMI/HbA1c и возрастом (r = 0,291, p = 0,027).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от соотношения GMI/HbA1c: подгруппа с GMI/HbA1c < 0,9 и с GMI/HbA1c > 0,9 (рис. 3).

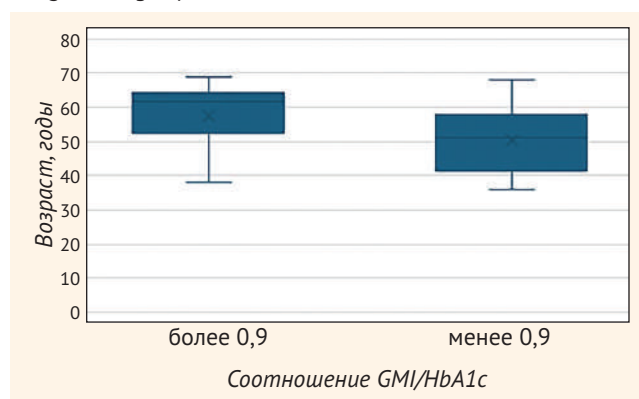
Пациенты подгрупп достоверно отличались по возрасту: в подгруппе GMI/HbA1c < 0,9 медиана возраста составила 51 г, в подгруппе GMI/HbA1c > 0,9 – 61,5 г

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика HbA1c и GMI
 ● **Table 6.** Comparative characteristics of HbA1c and GMI

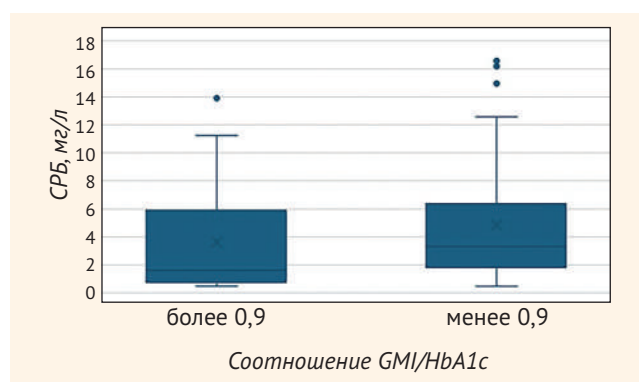
Показатель	Группа 1 (n = 41)		Группа 2 (n = 18)	p
	Высокого риска (n = 18)	Очень высокого (n = 23)		
	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
HbA1c, %	6,8 [6,1–7,2]	7,9 [6,7–9,1]	9,1 [7,0–12,4]	0,005* p ₁₋₃ = 0,003
GMI, %	5,9 [5,6–6,1]	6,3 [5,6–6,6]	5,9 [5,6–6,1]	0,45
Разница HbA1c – GMI	0,8 [0,5–1,6]	1,3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

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

● **Рисунок 3.** Зависимость соотношения GMI/HbA1c от возраста
 ● **Figure 3.** Age-specific GMI/HbA1c ratio



● **Рисунок 4.** Зависимость уровня С-реактивного белка от соотношения GMI/HbA1c
 ● **Figure 4.** CRP level-specific GMI/HbA1c ratio



(p = 0,005). В подгруппе GMI/HbA1c < 0,9 отмечались более высокие значения медианы СРБ – 3,39 мг/л, в подгруппе GMI/HbA1c > 0,9 – 1,66 мг/л (p = 0,04). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) более 3 мг/л ассоциирован с высокой степенью сердечно-сосудистого риска [18].

При межгрупповом анализе все выявленные ранее статистически значимые отличия наблюдались в группе 1. В группе 2 статистически значимых отличий в зависимости от соотношения GMI/HbA1c выявлено не было.

С учетом дискордантных значений HbA1c и GMI нами дополнительно выполнен сравнительный анализ данных показателей в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (рис. 4).

При сравнении HbA1c в зависимости от наличия/отсутствия в составе сахароснижающей терапии препаратов класса инГЛТ-2 статистически значимых отличий выявлено не было, как и в отношении GMI.

При проведении сравнительного анализа в зависимости от наличия/отсутствия в составе сахароснижающей терапии препаратов класса ПСМ выявлены статистически значимые отличия в уровнях HbA1c и GMI: у пациентов, получающих препараты ПСМ, уровни HbA1c и GMI были выше. Пациенты, получающие монотерапию метформином, имели достоверно более низкие уровни HbA1c и GMI по сравнению с пациентами, получающими другую терапию. Связи получаемой терапии с возрастом, длительностью СД2, степенью риска АССЗ выявлено не было (табл. 7–9).

Пациенты обеих групп испытывали гипогликемические состояния как в дневное, так и в ночное время. Гипогликемические состояния встречались у 47 (79,7%) пациентов, которым проводилось НМГ. Средняя длительность гипогликемии составила в группе 1 в подгруппе высокого риска 123,5 мин, в подгруппе очень высокого риска – 112,8 мин, в 2-й группе – 130,2 мин (p = 0,855).

При сравнении частоты степеней гипогликемии у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска были получены данные, представленные в табл. 10.

В результате сравнения частоты гипогликемии 3-й степени в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска были установлены статистически значимые различия (p = 0,012). Выявленные различия объяснялись статистически значимой более высокой частотой гипогликемии 3-й степени среди пациентов с АССЗ по сравнению

● **Таблица 7.** Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от приема производных сульфонилмочевины, Ме [Q1–Q3]

● **Table 7.** Comparative characteristics of HbA1c and GMI according to sulfonylureas use

Показатель	ПСМ нет (n = 37)	ПСМ есть (n = 21)	p
HbA1c, %	6,7 [5,9–7,6]	9,3 [7,7–11,1]	0,002*
GMI, %	5,8 [5,5–6,3]	6,1 [5,8–6,6]	0,024*

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

● **Таблица 8.** Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от приема иНГЛТ-2, Ме [Q1–Q3]

● **Table 8.** Comparative characteristics of HbA1c and GMI according to SGLT2 inhibitor use

Показатель	иНГЛТ нет (n = 32)	иНГЛТ есть (n = 26)	p
HbA1c, %	7,8 [6,1–10]	7,5 [7,0–8,9]	0,183
GMI, %	5,8 [5,5–6,3]	6,1 [5,8–6,5]	0,111

● **Таблица 9.** Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от вида терапии, Ме [Q1–Q3]

● **Table 9.** Comparative characteristics of HbA1c and GMI according to the type of therapy

Показатель	Другая терапия (n = 44)	Монотерапия метформином (n = 14)	p
HbA1c, %	8,0 [6,7–10,3]	6,6 [5,8–7,8]	0,029*
GMI, %	5,9 [5,7–6,5]	5,6 [5,3–5,9]	0,01*

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

● **Таблица 10.** Результаты сравнения частоты гипогликемии по степеням тяжести (абс. (%)) в зависимости от сердечно-сосудистого риска

● **Table 10.** Results of comparing hypoglycemia frequency by severity (abs. (%)) according to cardiovascular risk

Степень тяжести гипогликемии	Группа 1 (n = 33)		Группа 2 (n = 14)	p
	Высокого риска (n = 16)	Очень высокого (n = 17)		
1-я степень	9 (56,3)	6 (35,3)	5 (35,7)	0,22
2-я степень	6 (37,3)	9 (52,9)	2 (14,3)	0,127
3-я степень	1 (6,3)	2 (11,8)	7 (50)	0,012*

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

с пациентами без АССЗ высокого и очень высокого риска (p = 0,031). Связь между изучаемыми признаками была средней силы (V = 0,389).

Частота гипогликемии 3-й степени в зависимости от класса ПССП статистически значимых различий не имела (p = 0,087). При сравнении частоты гипогликемии 3-й степени в зависимости от терапии ПСМ были получены следующие данные (табл. 11).

● **Таблица 11.** Частота гипогликемии 3-й степени в зависимости от наличия производных сульфонилмочевины в составе сахароснижающей терапии

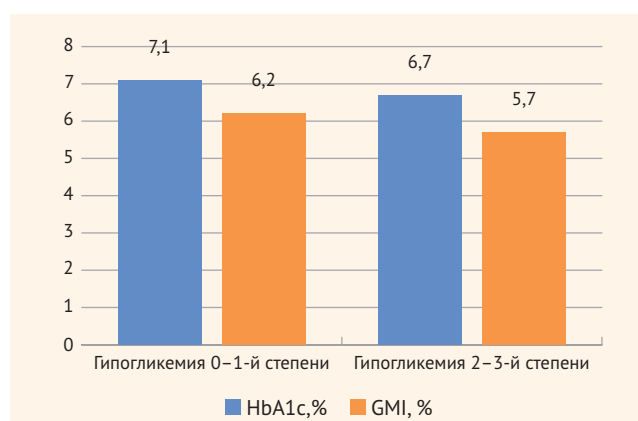
● **Table 11.** Grade 3 hypoglycemia frequency according to the presence of sulfonylureas as part of glucose lowering therapy

Показатель	Гипогликемия 3-й степени		p	ОШ; 95% ДИ
	Есть фактор Абс. (%)	Нет фактора Абс. (%)		
ПСМ	7 (33,3)	3 (7,9)	0,026*	5,8; 1,32–25,83

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

● **Рисунок 5.** Медианы значений HbA1c и GMI в зависимости от степени тяжести гипогликемии

● **Figure 5.** Median HbA1c and GMI according to the severity of hypoglycemia



В соответствии с полученными данными частота гипогликемии 3-й степени была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших в составе терапии ПСМ, по сравнению с пациентами, не получавшими данные препараты (p = 0,026). Шансы гипогликемии 3-й степени у пациентов, получавших ПСМ, были в 5,8 раза выше, чем у пациентов, не получавших ПСМ (95% ДИ: 1,3–25,8). Связь между признаками была средней силы (V = 0,325).

Для сравнительной оценки значимости HbA1c и GMI как индикаторов гипогликемических состояний все пациенты с гипогликемиями были разделены на подгруппы в соответствии со степенью тяжести гипогликемии.

В зависимости от уровня гликемии при гипогликемических состояниях было выделено 2 группы пациентов: с гипогликемией 2–3-й степени, когда уровень гликемии снижался менее 3 ммоль/л, и с гипогликемией 0–1-й степени, когда гипогликемии не было или уровень гликемии составлял 3,0–3,9 ммоль/л (рис. 5). Уровень HbA1c достоверно не отличался в группах, тогда как уровень GMI был статистически значимо ниже у пациентов с гипогликемией 2–3-й степени (p = 0,001).

Сравнительный анализ индексов вариабельности гликемии по группам не выявил статистически значимых отличий.

Дополнительно выполнен анализ индексов вариабельности по группам в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии. В группе 1 статистически значимых

отличий в значениях индексов вариабельности в зависимости от приема ИНГЛТ-2 выявлено не было.

При анализе индексов вариабельности в группе 1 средние уровни глюкозы в дневное, ночное время и за весь период проведения НМГ были статистически значимо выше в группе пациентов, получающих ПСМ. Показатель GMI был выше в группе с ПСМ. Пациенты, получавшие ПСМ, достоверно больше времени проводили в диапазоне выше целевого. Такие параметры, как SD, CONGA, LI, JI, HBGI, MAGE, MAG, были достоверно выше в группе с ПСМ. В отношении индекса LBGI, средней длительности гипогликемии и количества гипогликемических явлений статистически значимых отличий не выявлено.

При анализе индексов вариабельности в группе монотерапии метформином средняя глюкоза за период проведения НМГ была достоверно ниже по сравнению с другими видами терапии. GMI и индексы CONGA, LI в дневные часы, J-индекс в ночные часы были достоверно ниже в группе монотерапии метформином.

При анализе индексов вариабельности в группе 2 в зависимости от приема ИНГЛТ-2 вариабельность гликемии, SD, LI в ночные часы, J-индекс, MAGE были статистически значимо выше в группе пациентов, получающих ИНГЛТ-2.

При анализе индексов вариабельности в группе 2 в зависимости от приема ПСМ вариабельность гликемии, SD, индексы LI и MAGE были статистически значимо выше в группе пациентов, получающих ПСМ.

Взаимосвязь данных НМГ с показателями метаболического здоровья

При проведении корреляционного анализа среди всех пациентов не выявлено взаимосвязей между данными НМГ и массой тела, ИМТ, окружностью талии и показателями липидного спектра.

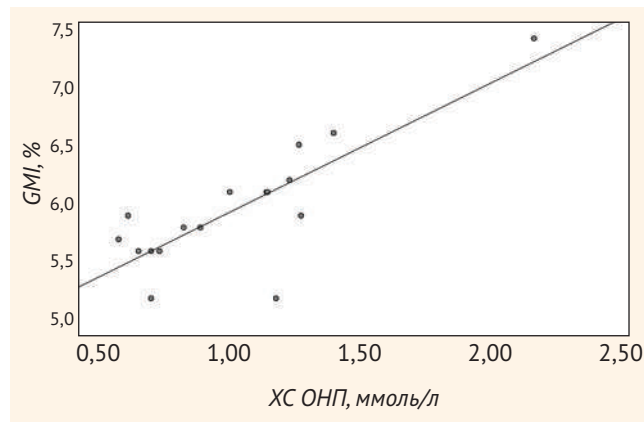
Корреляционный анализ в группе 2 выявил прямые сильные взаимосвязи между ТГ и GMI ($r = 0,813$, $p < 0,001$), а также между ЛПОНП и GMI ($r = 0,816$, $p < 0,001$). Корреляция ТГ с уровнем HbA1c была средней силы ($r = 0,367$, $p = 0,02$), взаимосвязи между ЛПОНП и HbA1c установлено не было (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что возраст является независимым и немодифицируемым фактором риска АССЗ. При наличии СД2 дополнительный вклад в повышение риска АССЗ вносит и его длительность. В нашем исследовании пациенты группы 2, имеющие АССЗ в анамнезе, были достоверно старше и имели большую продолжительность СД2 по сравнению с пациентами без АССЗ. В отношении массы тела и ИМТ наблюдались более высокие значения в группе 1, при этом в подгруппе очень высокого риска масса тела и ИМТ были выше, чем в подгруппе высокого риска. У пациентов группы 2 наблюдались более низкие значения массы тела и ИМТ, что, скорее всего, на фоне длительного течения СД2 связано с потерей массы β -клеток и их дисфункцией. Этот факт подтверждается более высокими уровнями HbA1c в группе 2. СКФ в группе 2 также была

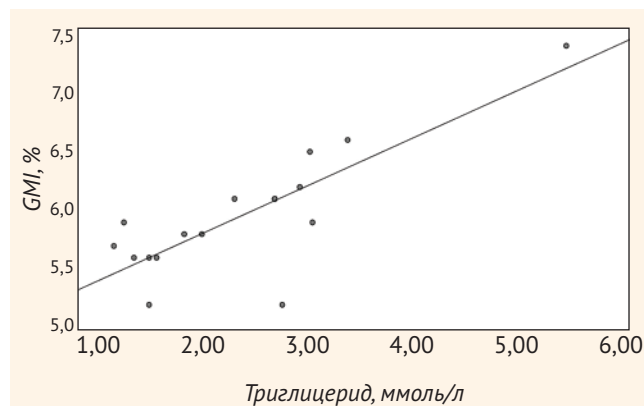
● **Рисунок 6.** Зависимость показателя GMI от уровня триглицеридов у пациентов группы 2

● **Figure 6.** Relationship between GMI and triglyceride levels in group 2 patients



● **Рисунок 7.** Зависимость показателя GMI от уровня холестерина липопротеидов очень низкой плотности у пациентов группы 2

● **Figure 7.** Relationship between GMI and VLDL cholesterol levels in group 2 patients



статистически значимо ниже по сравнению с пациентами группы 1, что обусловлено длительностью СД2.

В группе 2 отмечались более низкие уровни АЛТ и ЛПНП, что связано с более частым назначением статинов и приемом более высоких доз в данной группе.

По данным НМГ, пациенты обеих групп проводили более 70% времени в целевом диапазоне. Однако пациенты группы 1 проводили больше времени в нормальной гликемии, группы 2 – меньше, хотя статистически значимой разницы получено не было. Коэффициент вариации гликемии у всех пациентов был ниже 36%.

Наше исследование показало, что GMI в обеих группах пациентов не имел статистически значимой разницы, тогда как уровни HbA1c в группах достоверно отличались. Уровень HbA1c в обеих группах был выше, чем GMI, разница между показателями была более 0,5%. Наибольшая частота разницы более 0,5% встречалась в группе 1 по сравнению с группой 2 и была статистически значимой. Более низкие уровни GMI объясняются средними значениями глюкозы по данным НМГ. Предыдущие исследования показали, что GMI ниже HbA1c наблюдается при

кратковременных периодах более низких уровней глюкозы. Имеющиеся данные указывают, что разница между HbA1c и GMI чаще остается достаточно стабильной для каждого человека на протяжении времени [19]. Вероятно, это может быть связано с более низкой скоростью обновления эритроцитов, высокой скоростью гликирования эритроцитов или вследствие других факторов [11]. СД2, по данным некоторых исследований, был связан с увеличением разницы между GMI и HbA1c. Есть предположения, что ИМТ является значимым фактором, увеличивающим отклонения между двумя показателями. Одна из гипотез предполагает, что у пациентов с избыточным весом или ожирением и СД2 точность измерений с помощью НМГ страдает из-за снижения циркуляции крови в подкожной жировой ткани, что приводит к меньшей диффузии глюкозы в области установки датчика и, следовательно, к более низким значениям глюкозы [20, 21]. Ожирение и СД2 также связаны с интерстициальным отеком и хроническим воспалением жировой ткани, что также может влиять на отклонения в значениях HbA1c и GMI [22, 23]. В нашем исследовании связи между ИМТ и разницей между HbA1c и GMI обнаружено не было.

Некоторые исследования изучали связь возраста и разницы между HbA1c и GMI. Однозначных данных получено не было: в одних исследованиях было установлено, что возраст являлся независимым предиктором разницы между GMI и HbA1c [24, 25]. Другие исследования данной связи не обнаружили [26–28]. Наше исследование также не выявило связи возраста и разницы между HbA1c и GMI.

Различия между HbA1c и GMI также могут означать, что пациенты с СД2 чаще имеют более высокий статус гликирования, в связи с чем повышаются риски гипогликемии при интенсификации терапии [29]. Для подтверждения данной теории необходимы дополнительные исследования.

Соотношение $GMI/HbA1c < 0,9$ также может указывать на фенотип быстрого гликирования [30]. Соотношение $GMI/HbA1c$ изучалось в основном на пациентах с СД1. Была показана связь между $GMI/HbA1c$ и доклиническим атеросклерозом сонных артерий у пациентов старше 48 лет [15]. Данные о связи $GMI/HbA1c$ с микро-сосудистыми осложнениями СД противоречивы. В нашем исследовании пациенты, имеющие $GMI/HbA1c < 0,9$, были моложе, чем пациенты с $GMI/HbA1c > 0,9$. Фенотип быстрого гликирования имели пациенты с медианой возраста 51 год против медианы 61,5 лет с $GMI/HbA1c > 0,9$. Несмотря на то что течение СД2 в целом характеризуется повышенными уровнями вЧСРБ [31], в нашем исследовании более высокие уровни вЧСРБ наблюдались у пациентов с СД2 и фенотипом быстрого гликирования.

Частота гипогликемии 3-й степени была выше в группе 2, что согласуется с предыдущими исследованиями. В частности, исследование EXSCEL продемонстрировало двунаправленный характер связи между тяжелой гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями при СД2 [32].

Прием препаратов ПСМ (гликлазида и глимепирида) в составе терапии был независимым фактором риска гипогликемии 3-й степени среди всех пациентов. Гипогликемия является серьезным фактором риска для

лиц, получающих лечение ПСМ. Гипогликемия 3-й степени была связана со смертностью в исследовании ACCORD [33]. Связь гипогликемии 3-го уровня со смертностью была также обнаружена в исследовании ADVANCE и в клинической практике [34]. Современные исследования показали, что у пациентов с СД2 и умеренным риском ССЗ наблюдается снижение частоты ССЗ и смертности при предпочтительном применении агонистов рецепторов ГПП-1 и инГЛТ-2 по сравнению с ПСМ или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [35].

В нашем исследовании было выявлено, что уровень GMI, но не HbA1c ассоциируется с гипогликемией любой степени тяжести. Полученные результаты согласуются с тем, что ограничением применения HbA1c является отсутствие информации об острых гликемических колебаниях, в частности о гипогликемии [5]. Учитывая, что GMI отражал факт не только тяжелой гипогликемии, но и гипогликемии 1–2-й степени, это может расширить рекомендации по применению НМГ среди пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии, особенно с высоким и очень высоким риском АССЗ.

Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в индексах вариабельности гликемии в зависимости от наличия того или иного класса препаратов в составе сахароснижающей терапии в обеих группах. Так, у пациентов группы 1 прием инГЛТ не влиял на значения индексов вариабельности, тогда как прием ПСМ отрицательно влиял на ВЦД, SD, CONGA, LI, J-индекс, HbGI, MAGE, MAG. Однако прием ПСМ в группе 1 не влиял на индексы, связанные с гипогликемией. У пациентов 1 группы, находившихся на монотерапии метформином, отмечалась более низкая вариабельность гликемии в отсутствие значимых отличий в отношении рисков гипер- и гипогликемии.

У пациентов группы 2 отмечались статистически значимые отличия индексов вариабельности в зависимости от наличия в составе терапии препаратов инГЛТ-2: SD, LI, J-индекс, MAGE были статистически значимо выше у пациентов, получающих инГЛТ-2. Вариабельность гликемии, SD, LI, MAGE были статистически значимо выше у пациентов, получающих ПСМ.

Различий в индексах вариабельности в зависимости от монотерапии метформином в группе 2 выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сахароснижающая терапия и степень риска или наличие АССЗ оказывают сочетанное действие на вариабельность гликемии у пациентов с СД2. Это согласуется с данными некоторых исследований: было показано, что индекс MAGE у пациентов с СД2 и ИБС был выше, чем у пациентов с СД2 без ИБС [36]. В отношении сочетанного влияния других индексов и сахароснижающей терапии на риски АССЗ данных недостаточно.

Наше исследование позволяет предположить о сильной прямой взаимосвязи между показателями метаболического здоровья (ТГ, ЛПОНП) и GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе.

Необходимо отметить, что связь между HbA1c и показателями липидного спектра была средней силы либо не выявлялась. Учитывая как риски и неблагоприятные исходы

гипогликемии, так и возможное влияние гипергликемии на метаболические показатели у пациентов с АССЗ в анамнезе, необходим тщательный гликемический и метаболический контроль этой группы пациентов с целью вторичной профилактики осложнений. Проведение НМГ таким пациентам может дать более глубокую информацию.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что нецелевые значения HbA1c, длительность СД2 и наличие АССЗ способствуют более низким значениям ИМТ и СКФ. Более низкие уровни АЛТ и ЛПНП при АССЗ обусловлены приемом гиполлипидемической терапии статинами.

Несмотря на то что ВЦД является стандартизированной метрикой оценки параметров НМГ, новый показатель времени в нормальной гликемии не менее важно учитывать. Для этого требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках. Разница между HbA1c и GMI более 0,5%, а также соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 у пациентов с СД2 могут указывать на высокую степень гликирования и более выраженный провоспалительный статус, однако необходимо исключить возможное влияние

сниженной диффузии глюкозы в подкожно-жировой клетчатке, что может быть причиной более низких значений глюкозы в интерстициальной жидкости. Установлена связь между гипогликемией 3-й степени и наличием АССЗ при СД2, что может быть серьезным фактором риска как гипогликемий в будущем, так и прогрессии АССЗ. Несмотря на использование препаратов ПСМ с низким гипогликемическим риском, данная группа все еще остается фактором риска тяжелой гипогликемии независимо от наличия макрососудистых осложнений. Мы получили подтверждающие данные того, что в отличие от HbA1c уровень GMI связан с наличием гипогликемических состояний и может служить индикатором гипогликемии. Кроме того, есть предположение о сильной прямой взаимосвязи уровня ТГ и ЛПОНП с GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе, что может дать понимание о дополнительных факторах прогрессии ССЗ. Вероятно, сахароснижающая терапия, вариабельность гликемии и некоторые показатели липидного спектра оказывают сочетанное действие на сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2.



Поступила / Received 30.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2025

Принята в печать / Accepted 16.09.2025

Список литературы / References

- Anjana RM, Mohan V, Rangarajan S, Gerstein HC, Venkatesan U, Sheridan P et al. Contrasting Associations Between Diabetes and Cardiovascular Mortality Rates in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Cohort Study Data From 143,567 Individuals in 21 Countries in the PURE Study. *Diabetes Care*. 2020;43:3094–3101. <https://doi.org/10.2337/dc20-0886>.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1):S128–S145. <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddleworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>.
- Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:2370–2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>.
- Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>.
- Zhang Z, Wang Y, Lu J, Zhou J. Time in tight range: A key metric for optimal glucose control in the era of advanced diabetes technologies and therapeutics. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(2):450–456. <https://doi.org/10.1111/dom.16033>.
- Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med*. 2008;25:1151–1156. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02565.x>.
- Zhang L, Sun XX, Tian Qs. Research progress on the association between glycemic variability index derived from CGM and cardiovascular disease complications. *Acta Diabetol*. 2024;61:679–692. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02241-0>.
- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275–2280. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>.
- Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(4):253–258. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0501>.
- Hempe JM, Yang S, Liu S, Hsia DS. Standardizing the haemoglobin glycation index. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4):e00299. <https://doi.org/10.1002/edm.2322>.
- Indyk D, Bronowicka-Szydetko A, Gamian A, Kuzan A. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021;11:13264. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92630-0>.
- Puig-Jové C, Viñals C, Conget I, Quirós C, Vinagre I, Berrocal B et al. Association between the GMI/HbA1c ratio and preclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes: impact of the fast-glycator phenotype across age groups. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02637-4>.
- Shah VN, Vigers T, Pyle L, Calhoun P, Bergenstal RM. Discordance between glucose management indicator and glycated hemoglobin in people without diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(5):324–328. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0544>.
- Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(3):586–594. <https://doi.org/10.1177/1932296819883032>.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA et al. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):540–544. <https://doi.org/10.2337/dc10-1054>.

20. Petrofsky JS, McLellan K, Prowse M, Bains G, Berk L, Lee S. The Effect of Body Fat, Aging, and Diabetes on Vertical and Shear Pressure in and under a Waist Belt and Its Effect on Skin Blood Flow. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:153–160. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0123>.
21. Mensh BD, Wisniewski NA, Neil BM, Burnett DR. Susceptibility of Interstitial Continuous Glucose Monitor Performance to Sleeping Position. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7:863–870. <https://doi.org/10.1177/193229681300700408>.
22. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98:2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
23. Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;15:676–683. <https://doi.org/10.1177/1932296819899394>.
24. Hempe JM, Yang S, Liu S, Hsia DS. Standardizing the haemoglobin glycation index. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4):e00299. <https://doi.org/10.1002/edm2.299>.
25. Azcoitia P, Rodríguez-Castellano R, Saavedra P, Alberiche MP, Marrero D, Wägner AM et al. Age and Red Blood Cell Parameters Mainly Explain the Differences Between HbA1c and Glycemic Management Indicator Among Patients With Type 1 Diabetes Using Intermittent Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(6):1370–1376. <https://doi.org/10.1177/19322968231191544>.
26. Liu H, Yang D, Deng H, Xu W, Lv J, Zhou Y et al. Impacts of glycemic variability on the relationship between glucose management indicator from iPro™2 and laboratory hemoglobin A1c in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11. <https://doi.org/10.1177/2042018820931664>.
27. Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(4):253–258. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0501>.
28. Fellingner P, Rodewald K, Ferch M, Itariu B, Kautzky-Willer A, Winhofer Y. HbA1c and glucose management indicator discordance associated with obesity and type 2 diabetes in intermittent scanning glucose monitoring system. *Biosensors.* 2022;12(5):288. <https://doi.org/10.3390/bios12050288>.
29. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar B, Seibold A. Understanding the Clinical Implications of Differences between Glucose Management Indicator and Glycated Haemoglobin. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:599–608. <https://doi.org/10.1111/dom.14638>.
30. Maran A, Morieri ML, Falaguasta D, Avogaro A, Fadini GP. The fast-glycator phenotype, skin advanced glycation end products, and complication Burden among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2439–2444. <https://doi.org/10.2337/dc22-0980>.
31. Sibianu M, Slevin M. The Pathogenic Role of C-Reactive Protein in Diabetes-Linked Unstable Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6855. <https://doi.org/10.3390/ijms26146855>.
32. Standl E, Stevens SR, Lokhnygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM et al. Confirming the Bidirectional Nature of the Association Between Severe Hypoglycemic and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Insights From EXSCEL. *Diabetes Care.* 2020;43(3):643–652. <https://doi.org/10.2337/dc19-1079>.
33. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4909>.
34. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>.
35. McCoy RG, Herrin J, Swarna KS, Deng Y, Kent DM, Ross JS et al. Effectiveness of glucose-lowering medications on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes at moderate cardiovascular risk. *Nat Cardiovasc Res.* 2024;3(4):431–440. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00453-9>.
36. Zhang X, Xu X, Jiao X, Wu J, Zhou S, Lv X. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2013;2013:576916. <https://doi.org/10.1155/2013/576916>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; mia986@mail.ru

Эльмурзаева Эльмира Акрамовна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; elmi.rami@yandex.ru

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; napetunina@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Kuzina, Assistant of the Endocrinology Department Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; mia986@mail.ru

Elmira A. Elmurzaeva, Student Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; elmi.rami@yandex.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; napetunina@mail.ru

Семаглутид: многоуровневая органопroteкция при сахарном диабете 2-го типа – от сердца и почек до периферических сосудов

М.Г. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Его распространенность растет с угрожающей скоростью. В Российской Федерации СД зарегистрирован у 3,5% населения, в подавляющем большинстве это люди с СД 2-го типа. В настоящее время большинство специалистов отдает предпочтение сахароснижающим препаратам с высоким профилем безопасности, низким риском развития гипогликемии и прибавки массы тела, способным оказывать органопротективный эффект и уменьшать риск развития поздних осложнений. К данной группе относятся препараты инкретинового ряда, прежде всего агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В первую очередь это касается арГПП-1 длительного действия, в частности семаглутида. Назначение семаглутида как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами и инсулином позволяет большинству пациентов с СД достичь целевых показателей гликемии и гликированного гемоглобина, а также обеспечивает достоверное снижение веса без риска развития гипогликемии. Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали широкий спектр кардиопротективных и нефропротективных эффектов семаглутида, его влияние на процессы воспаления и атерогенеза, а также снижение риска прогрессирования заболеваний артерий нижних конечностей. Согласно современным клиническим рекомендациям, включение в схему лечения арГПП-1 или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) является приоритетным болезнью-модифицирующим подходом к терапии. Если ранее целевые значения гликемии были достигнуты с использованием других сахароснижающих средств, следует рассмотреть возможность перевода пациента на терапию препаратами с подтвержденными преимуществами (арГПП-1 или иНГЛТ-2), заменив ими ранее назначенные. Недавно зарегистрированный препарат Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения) в исследовании фармакокинетических параметров и биозквивалентности показал сходный с препаратом сравнения Оземпик® профиль безопасности, переносимости и иммуногенности.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, нефропротекция, кардиопротекция, глюкагоноподобный пептид-1, семаглутид

Для цитирования: Павлова М.Г. Семаглутид: многоуровневая органопroteкция при сахарном диабете 2-го типа – от сердца и почек до периферических сосудов. *Медицинский совет.* 2025;19(16):119–126. <https://doi.org/10.21518/ms2025-475>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Semaglutide: Multilevel organ protection in type 2 diabetes – from the heart and kidneys to peripheral vessels

Maria G. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most burning issues in modern medicine. Its prevalence is growing at an alarming rate. In the Russian Federation, DM is registered in 3.5% of the population. Of these, the vast majority of people have type 2 diabetes. Today, most physicians give preference to glucose lowering medications with a high safety profile, a low risk of hypoglycemia and weight gain, and the ability to provide organ protection effect and reduce the risk of late complications. This group includes incretin-based drugs, primarily glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs). And first of all, it concerns long-acting GLP-1RAs, in particular semaglutide. Semaglutide allows most patients with diabetes to achieve target blood glucose and glycated hemoglobin levels, and also to significantly reduce body weight without causing hypoglycemia, either alone or with other glucose lowering medications and insulin. The numerous clinical studies have convincingly demonstrated that semaglutide has a broad spectrum of cardioprotective and nephroprotective effects, favourably affects inflammation and atherogenesis, and reduces the risk of progression of lower limb arterial diseases. According to the current clinical guidelines, the priority disease-modifying approach to the treatment should include GLP-1RAs or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) in the treatment regimens. If target blood glucose levels have been previously achieved using other glucose lowering drugs, switching the patient to medications

with proven benefits (GLP-1RAs or SGLT-2 inhibitors) by replacing prior drugs could be considered. Insudive® (semaglutide, solution for subcutaneous injection) that has been recently approved for marketing demonstrated similar safety, tolerability, and immunogenicity profiles to the reference product Ozempic®, according to the results of the pharmacokinetic and bioequivalence study.

Keywords: diabetes mellitus, complications, nephroprotection, cardioprotection, GLP-1, semaglutide

For citation: Pavlova MG. Semaglutide: Multilevel organ protection in type 2 diabetes – from the heart and kidneys to peripheral vessels. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-475>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Его распространенность растет с угрожающей скоростью. По данным Атласа Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) 2025 г., численность людей с СД в возрасте 20–79 лет составляет 588,7 млн человек, а прогноз к 2050 г. – 853 млн¹. В Российской Федерации на 01.01.2025 зарегистрировано 5 463 982 человека с СД, что составляет 3,5% населения. Подавляющее большинство из них (92,4%) – люди с СД 2-го типа (СД2) (5 046 037 человек). Еще столько же человек, к сожалению, не знают о наличии у них нарушений углеводного обмена и, соответственно, не получают необходимого лечения. Все это представляет чрезвычайно серьезную проблему для здравоохранения и приводит к огромным человеческим и социально-экономическим потерям [1–3].

Не меньшей проблемой является ожирение – ведущий фактор риска развития не только СД2, но и дислипидемии, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний и расстройств сна. Чем больше индекс массы тела, тем выше вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

В настоящее время специалисты располагают большим спектром различных сахароснижающих препаратов. Предпочтение отдается препаратам с высоким профилем безопасности, низким риском развития гипогликемии и прибавки массы тела, способным оказывать органопротективный эффект и уменьшать риск развития поздних осложнений.

ИНКРЕТИНЫ

Регуляция гомеостаза глюкозы – сложный мультифакториальный процесс, в котором немаловажную роль играют инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высвобождающиеся в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина. Наиболее изученные из них – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1). ГИП секретируется К-клетками проксимального отдела ЖКТ, ГПП-1 – L-клетками подвздошной и толстой кишки. При повышении уровня глюкозы они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, ингибируют секрецию глюкагона α-клетками

в постприандиальный период, но при этом сохраняют или усиливают его выделение при снижении уровня глюкозы, препятствуя развитию гипогликемий. У здорового человека до 70% постприандиальной секреции инсулина происходит именно под влиянием интестинальных гормонов, однако при СД их эффективность существенно снижается.

Активация физиологических эффектов инкретинов оказывает влияние на все патогенетические механизмы развития СД2: дисфункцию β-клеток, гиперсекрецию глюкагона и повышенную продукцию глюкозы печенью, повышенный аппетит и избыточную массу тела, ускоренное опорожнение желудка, а также прогрессивное снижение массы β-клеток. Однако период их полужизни крайне мал из-за быстрого разрушения ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) [4–7].

Доказанное нарушение инкретинового эффекта у пациентов с СД2 послужило толчком к созданию целой группы лекарственных препаратов – инкретиномиметиков. Ингибиторы ДПП-4 (идПП-4) увеличивают уровень и продолжительность жизни эндогенных ГИП и ГПП-1, способствуя усилению их физиологического инсулинотропного действия. Агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) имитируют эффекты эндогенного инкретина. Структурные модификации молекулы ГПП-1 позволили препаратам приобрести устойчивость к ДПП-4 и существенно увеличить продолжительность их действия [8, 9].

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

АрГПП-1 открыли новую эпоху в лечении СД2. Длительное время терапевтическая тактика при СД рассматривалась главным образом с позиции контроля показателей гликемии [10]. Однако в дальнейшем стала очевидной необходимость учитывать влияние препаратов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и функцию почек. Произошла трансформация глюкозоцентрической стратегии в терапии СД в сторону управления сердечно-сосудистыми рисками и смертностью, а также органопротекции.

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно показали широкий спектр кардиопротективных эффектов арГПП-1. Назначение препаратов данной группы пациентам с СД2 приводит к снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, снижает активность воспалительного процесса за счет супрессии ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимой экспрессии генов, ингибирует активность молекул клеточной адгезии

¹ IDF Diabetes Atlas. 11th ed. 2025. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.

(VCAM-1, E-селектин, ICAM-1), снижает уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Все это оказывает противовоспалительное действие и существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11–13].

Высокоselectивные рецепторы к ГПП-1 обнаружены также в сердце и головном мозге, в том числе в центре, контролирующем работу сердечно-сосудистой системы. Применение арГПП-1 приводит к улучшению функции миокарда, стимулирует вазодилатацию, замедляет апоптоз, а также способствует повышению функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии. Важная роль в этом процессе принадлежит модификации жировой ткани вокруг сердца в бурю жировую ткань, что снижает прогрессирование атерогенеза и хронического воспаления [13–15].

Противовоспалительные, антиапоптотические и антиоксидантные эффекты определяют нефропротективный потенциал арГПП-1, обусловленный прямым и непрямым влиянием ГПП-1 на функцию и структуру почек. В канальцах почек ГПП-1 повышает диурез и натрийурез, способствуя гипотензивному эффекту, опосредованному стимуляцией предсердного натрийуретического пептида [16, 17]. Механизм натрийуретического действия ГПП-1, вероятно, сходен с механизмом действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и определяется ингибированием натрий-водородного антипортера NHE3 в проксимальных канальцах почек. Фармакологические дозы ГПП-1 или арГПП-1 фосфорилируют NHE3 и снижают его активность [18–20].

Канальцевые эффекты арГПП-1 ведут к изменению клубочковой гемодинамики. Снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах увеличивает его доставку в *macula densa*, что, в свою очередь, приводит к сужению приносящей (афферентной) артериолы и снижению внутриклубочкового давления. Однако вазоконстрикция частично компенсируется прямым сосудорасширяющим действием ГПП-1 на афферентную артериолу, в связи с чем не отмечено существенного влияния данной группы препаратов на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). В то же время, несмотря на нейтральный эффект на показатели почечной гемодинамики, арГПП-1 снижают альбуминурию у пациентов с СД2. Наиболее вероятный механизм – подавление процессов воспаления и продукции цитокинов, влияние на оксидативный стресс, инфильтрацию макрофагами, аккумуляцию коллагена типа IV в почке, а также стимуляцию циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы A (цАМФ-ПКА), обладающей антиоксидантными эффектами и предотвращающей повреждения почечных структур [20–22].

СЕМАГЛУТИД: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Семаглутид относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает высокой степенью структурной гомологии (94%). За счет замещения аланина на α -аминоизомасляную кислоту в положении 8 и удлинения цепочки

жирных кислот с C16 до C18 в положении 26 снизилось сродство семаглутида к рецептору ГПП-1 (в 3 раза по сравнению с лираглутидом), тогда как к альбумину, напротив, значительно возросло (в 5,6 раза). Это существенно увеличило длительность действия препарата (период полураспада $\approx$ 155–183 ч) и дало возможность вводить его 1 раз в неделю. Связывание семаглутида с альбумином – основной механизм, пролонгирующий его действие за счет снижения метаболизма и выведения почками [13, 23].

Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного применения наглядно продемонстрированы в серии клинических исследований SUSTAIN 1–10 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), в которых приняли участие более 10 тыс. пациентов с СД2. К окончанию периода исследований как на фоне монотерапии семаглутидом, так и при его добавлении к другим сахароснижающим препаратам, включая инсулин, большинство пациентов (66% на дозе 0,5 мг/нед и 74% на дозе 1,0 мг/нед) достигли целевых значений HbA1c ($<7,0\%$) без развития тяжелой гипогликемии и увеличения массы тела. Семаглутид продемонстрировал существенное снижение массы тела у большинства участников исследования, в том числе в количестве пациентов, достигших потери веса на 5% и более не только по сравнению с плацебо (37–46% на дозе 0,5 мг/нед и 45–66% на дозе 1,0 мг/нед), но и при сравнении с другими представителями арГПП-1 (экзенатидом и дулаглутидом) [13, 24–34].

С 2008 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) ввели строгие требования, согласно которым все новые сахароснижающие препараты должны проходить исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности. Необходимо оценивать комбинированную первичную конечную точку из трех основных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, первое возникновение нефатального инфаркта миокарда либо нефатального инсульта, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или реваскуляризация [35]. В настоящее время сердечно-сосудистая безопасность установлена для трех классов сахароснижающих препаратов: иДПП-4, иНГЛТ-2 и арГПП-1.

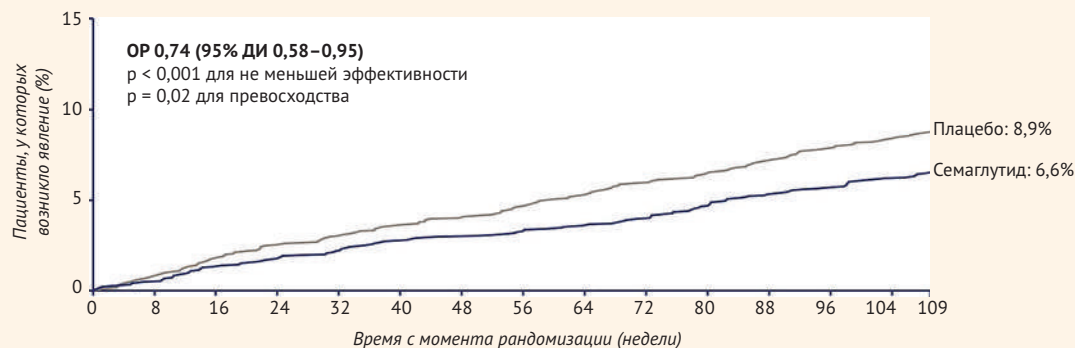
Проведенный метаанализ показал, что препараты класса арГПП-1 на 12% снижали показатель MACE, не влияя на риск развития сердечной недостаточности. Лираглутид, семаглутид и дулаглутид также продемонстрировали положительное влияние на замедление прогрессирования атеросклеротических осложнений [36].

Сердечно-сосудистые преимущества семаглутида наглядно продемонстрированы в исследовании SUSTAIN 6, куда вошли пациенты с СД2 (HbA1c $> 7\%$) с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также с хронической болезнью почек (ХБП).

На фоне применения семаглутида отмечено снижение MACE на 26% ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами,

● **Рисунок 1.** Исследование SUSTAIN 6. Первичная конечная точка MACE на фоне применения семаглутида по сравнению с плацебо

● **Figure 1.** SUSTAIN 6 study. Primary endpoint: MACE with semaglutide vs placebo



Число пациентов, входящих в группу риска								
Семаглутид	1 648	1 619	1 601	1 584	1 568	1 543	1 524	1 513
Плацебо	1 649	1 616	1 586	1 567	1 534	1 508	1 479	1 466

получавшими плацебо (риск нефатального инфаркта миокарда снизился на 26%, нефатального инсульта – на 39%). Также был доказан более низкий риск развития и прогрессирования ХБП в группе пациентов, получавших семаглутид (рис. 1) [13, 29].

Пост-хок-анализ исследований SUSTAIN 6 и PIONEER 6, опубликованный в 2025 г., продемонстрировал важные данные о влиянии возраста на эффективность и безопасность семаглутида. Участники были разделены на четыре возрастные подгруппы: ≤ 60 лет, >60 –65 лет, >65 –70 лет и >70 лет. Сердечно-сосудистая эффективность семаглутида в снижении риска MACE оказалась независимой от возраста пациентов: препарат демонстрировал сопоставимое снижение риска во всех возрастных группах (p для взаимодействия = 0,91). Хотя снижение HbA1c было более выраженным у пациентов ≤ 60 лет по сравнению с более старшими группами, что может объясняться различиями в длительности заболевания и резервной функции β -клеток, кардиопротективные преимущества сохранялись независимо от степени снижения гликемии. Профиль безопасности семаглутида не различался между возрастными группами, включая частоту гастроинтестинальных нежелательных явлений и риск гипогликемии. Эти данные подтверждают, что семаглутид может безопасно и эффективно применяться у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском независимо от возраста, что особенно важно для пожилых пациентов с множественными коморбидностями [37].

Современные российские и международные клинические рекомендации отдают приоритет в лечении пациентов с СД2 и ХБП группе препаратов иНГЛТ-2 в силу многофакторного воздействия на кардиоренальный континуум. Однако при наличии противопоказаний или непереносимости иНГЛТ-2 следует рассматривать назначение арГПП-1. Ряд крупных клинических исследований (SUSTAIN 6, REWIND, FLOW) продемонстрировал преимущества арГПП-1 в достижении конечной ренальной точки

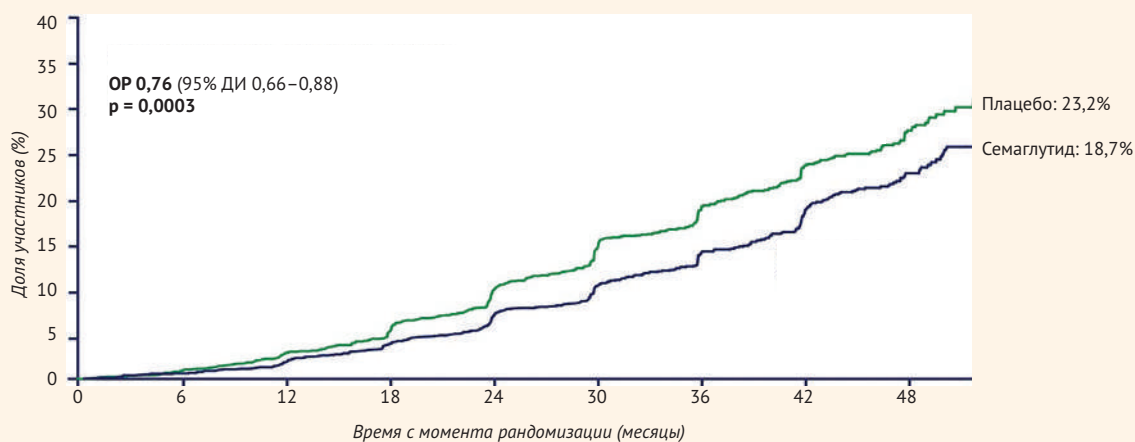
и снижении риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [38–41].

В исследование FLOW было включено 3 533 пациента с СД2 и ХБП. В качестве первичной конечной точки рассматривались стойкое снижение рСКФ на 50% и более, рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², инициация заместительной почечной терапии, а также смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин. Медиана периода наблюдения составила 3,4 года, после чего исследование было досрочно прекращено ввиду очевидного преимущества применения семаглутида. Были получены данные о достоверном значимом снижении риска ренальных исходов на 24% в группе семаглутида по сравнению с плацебо (коэффициент риска 0,76; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66–0,88, $p = 0,0003$). Риск серьезных сердечно-сосудистых событий был ниже на 18% (коэффициент риска 0,82; 95% ДИ 0,68–0,98; $p = 0,029$), а риск смерти от любой причины – на 20% (коэффициент риска 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,01$) (рис. 2) [39–41].

Заболевание периферических артерий (ЗПА) – частое и тяжелое осложнение СД, проявляющееся в первую очередь прогрессирующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Немногие методы лечения улучшают функциональные возможности и качество жизни у людей с ЗПА. В завершившемся недавно двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании STRIDE оценивали влияние семаглутида на клинические симптомы, качество жизни и исходы у 1 363 пациентов с ЗПА (перебегающая хромота (стадия IIa по Фонтейну, способность пройти более 200 м, лодыжечно-плечевой индекс $\leq 0,90$) и СД2. Первичной конечной точкой было отношение максимальной пройденной дистанции на 52-й нед. к исходному значению, измеренной на беговой дорожке с постоянной нагрузкой. Полученные результаты показали достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы в группе семаглутида (95% ДИ 1,06–1,21; $p = 0,0004$), что открывает дополнительные перспективы профилактики

● **Рисунок 2.** Исследование FLOW. Первичная конечная точка (крупное событие со стороны почек) на фоне применения семаглутида по сравнению с плацебо

● **Figure 2.** FLOW study. Primary endpoint (major acute kidney event) with semaglutide vs placebo



Время с момента рандомизации (месяцы)									
Семаглутид	1,767	1,738	1,693	1,640	1,572	1,489	1,131	742	392
Плaцебо	1,766	1,736	1,682	1,605	1,516	1,408	1,048	660	354

и лечения ЗПА. Семаглутид обеспечил увеличение максимальной дистанции ходьбы на 13% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), что представляет собой клинически значимое улучшение функциональных возможностей пациентов. Однако авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения механизмов влияния арГПП-1 на периферические артерии и оценки эффективности и безопасности данной группы препаратов у лиц с ЗПА без СД (рис. 3) [42].

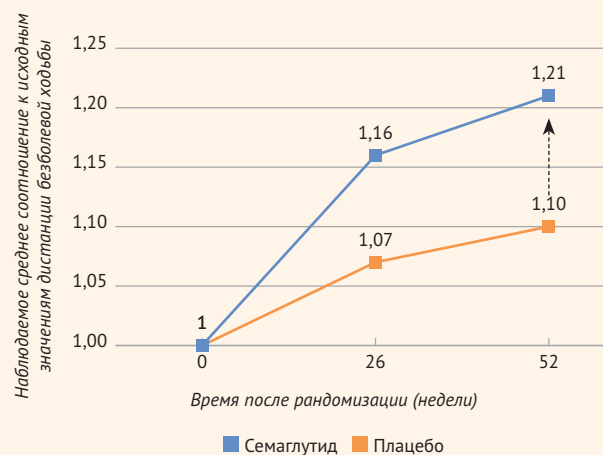
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Международные и российские клинические рекомендации по лечению СД предполагают индивидуальный подход к каждому пациенту. Необходимо выделять доминирующую клиническую проблему, в первую очередь высокий сердечно-сосудистый риск, хроническую сердечную недостаточность, ХБП, риск гипогликемий и влияние на массу тела. У данной группы пациентов включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 является приоритетным болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом, если ранее целевые значения гликемии были достигнуты с использованием других сахароснижающих средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с подтвержденными преимуществами (арГПП-1 или иНГЛТ-2), заменив ими ранее назначенные (рис. 4) [1, 43, 44].

Важным аспектом современной терапии СД2 является возможность комбинированного применения арГПП-1 и иНГЛТ-2. В исследовании FLOW 77% участников получали иНГЛТ-2 одновременно с семаглутидом, что не снижало эффективности препарата в отношении почечных

● **Рисунок 3.** Исследование STRIDE. Динамика дистанции безболевого ходьбы на фоне терапии семаглутидом по сравнению с плацебо

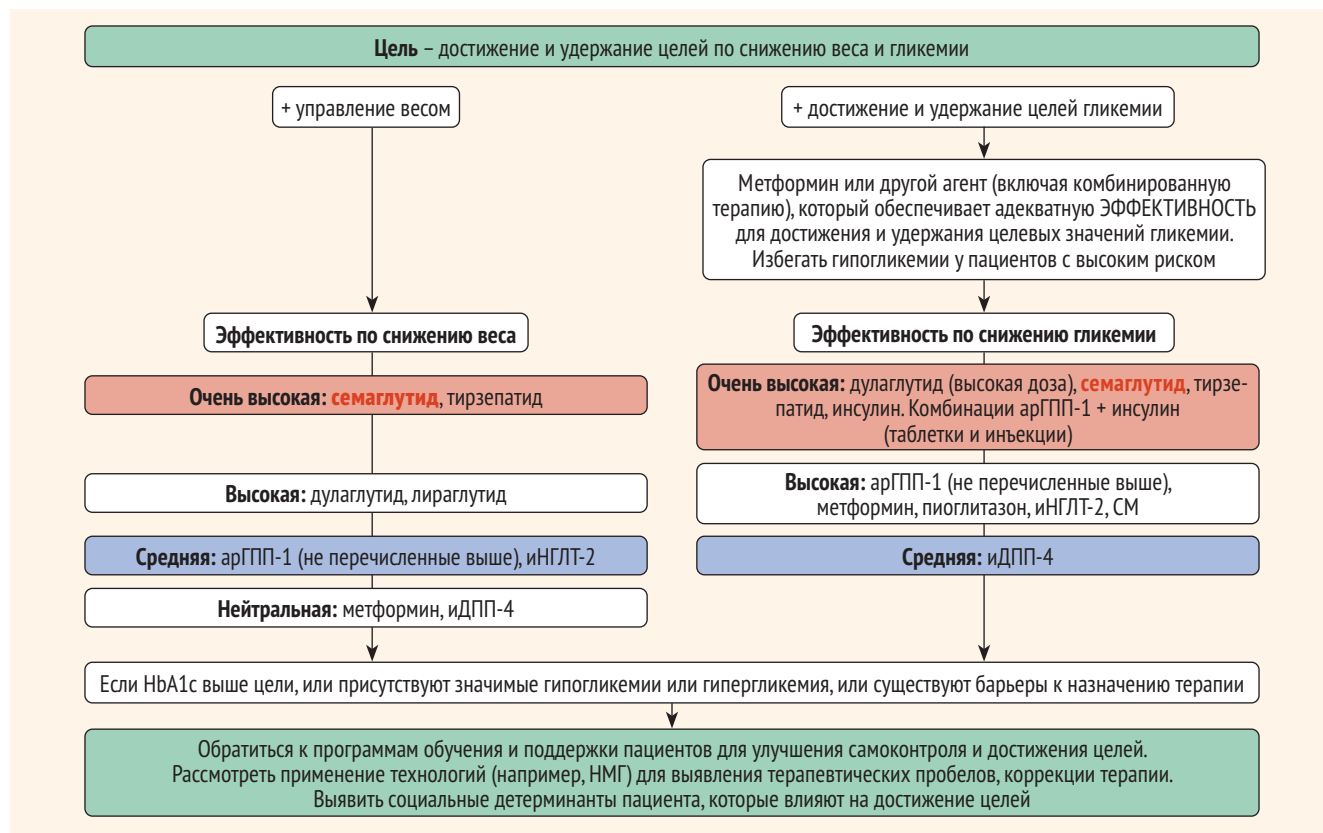
● **Figure 3.** The STRIDE study. Changes in pain-free walking distance (PFWD) with semaglutide therapy vs placebo



и сердечно-сосудистых исходов. Комбинация этих двух классов препаратов обеспечивает синергичное органопротективное действие: иНГЛТ-2 реализуют нефропротекцию преимущественно через гемодинамические механизмы и снижение внутриклубочкового давления, тогда как арГПП-1 оказывают комплексное противовоспалительное, антифибротическое и метаболическое действие. Текущие рекомендации ADA/EASD 2022 г. поддерживают использование комбинации арГПП-1 и иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и множественными факторами сердечно-сосудистого риска, ХБП или установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями для достижения максимальной органопротекции [1, 40, 44].

● **Рисунок 4.** Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) по достижению и удержанию целей снижения веса и гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

● **Figure 4.** American Diabetes Association (ADA) guidelines for achieving and maintaining weight loss and glycemic targets in patients with type 2 diabetes



ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СЕМАГЛУТИДА

Профиль безопасности семаглутида хорошо изучен в рамках программы клинических исследований SUSTAIN и подтвержден в реальной клинической практике. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются гастроинтестинальные реакции (тошнота, рвота, диарея), которые обычно носят транзиторный характер легкой или умеренной степени выраженности и уменьшаются при постепенном титровании дозы. В большинстве случаев эти явления не требуют отмены терапии.

Риск гипогликемии при монотерапии семаглутидом низкий благодаря глюкозозависимому механизму действия. Прибавка массы тела не наблюдается; напротив, отмечается клинически значимое снижение веса, что является дополнительным преимуществом для пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением [45].

ИНСУДАЙВ®: ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

В феврале 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения; ООО «ПСК Фарма», Россия). Для оценки фармакокинетических параметров и установления биоэквивалентности Инсудайв® сравнивался с препаратом Оземпик® (семаглутид, раствор для подкожного

введения; Ново Нордиск А/С, Дания) в рамках открытого рандомизированного параллельного сравнительного исследования фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата Инсудайв® (ООО «ПСК Фарма», Россия) с участием здоровых добровольцев².

Было рандомизировано 54 добровольца в возрасте от 18 до 45 лет (24 мужчины (44,4%) и 30 женщин (55,6%)). Отношения значений C_{max} (пик концентрации) и AUC_{0-t} (площадь под кривой «концентрация – время» от нулевой точки до завершения отбора образцов) для препаратов Инсудайв® и Оземпик® составили 91,35–115,86% и 91,24–117,17% соответственно, что укладывается в установленные нормативной документацией и протоколом исследования пределы (80,00–125,00%) и доказывает биоэквивалентность исследуемых препаратов³.

Также проводилась оценка безопасности, переносимости и иммуногенности препарата Инсудайв®. Никаких нежелательных явлений, в том числе серьезных (serious adverse event, SAE), в ходе исследования зарегистрировано не было. К концу исследования антитела к семаглутиду не выявлены ни у одного из 54 участников.

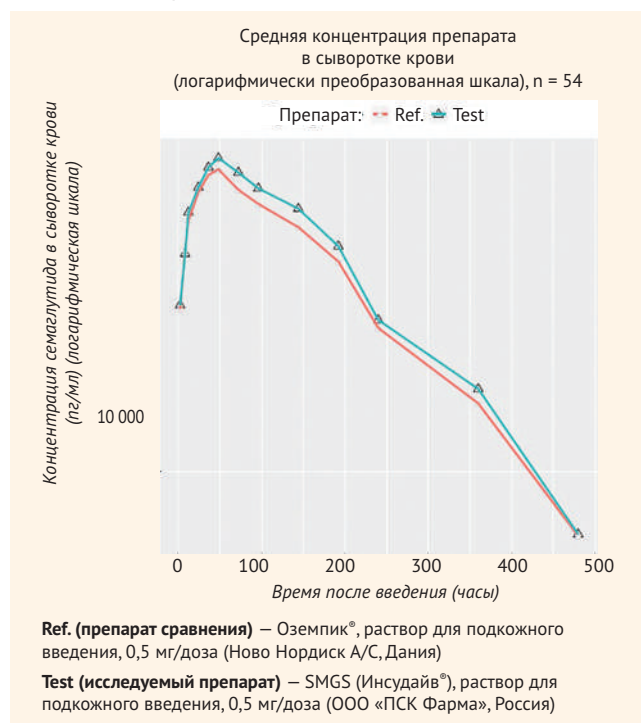
² Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. №85. Режим доступа: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2592/>.

³ Открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата SMGS (ООО «ПСК Фарма», Россия) с участием здоровых добровольцев. Протокол № SMGS/01-08/2023. PKI №590 от 17.10.2023. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/13441>.

Полученные результаты демонстрируют, что исследуемый препарат Инсудайв® и препарат сравнения Оземпик® имеют сходный профиль безопасности, переносимости и иммуногенности (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида в образцах сыворотки крови после однократного подкожного введения исследуемых препаратов натошак

● **Figure 5.** Averaged pharmacokinetic profiles for semaglutide in fasting serum samples after a single subcutaneous injection of the study drugs



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АрГПП-1 длительного действия, в первую очередь семаглутид, реализуют концепцию многоуровневой органопротекции при СД2, выходящую за рамки гликемического контроля. Результаты крупных клинических исследований SUSTAIN 6, FLOW и STRIDE убедительно продемонстрировали кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты семаглутида: снижение риска сердечно-сосудистых событий на 26%, замедление прогрессирования ХБП на 24% и улучшение функциональных возможностей у пациентов с ЗПА. Эти данные, наряду с доказанной эффективностью в достижении целевых показателей гликемии и клинически значимым снижением массы тела, обосновывают приоритетное назначение семаглутида пациентам с СД2, ожирением и высоким кардиометаболическим риском.

Появление в Российской Федерации препарата Инсудайв® (семаглутид, раствор для подкожного введения; ООО «ПСК Фарма», Россия), биоэквивалентность которого оригинальному препарату подтверждена в исследовании фармакокинетических параметров с участием 54 здоровых добровольцев, расширяет возможности применения современной органопротективной терапии в клинической практике. Доказанная биоэквивалентность позволяет экстраполировать на Инсудайв® результаты исследований SUSTAIN, FLOW и STRIDE, обеспечивая врачам и пациентам доступ к эффективной терапии, направленной на комплексное управление кардиометаболическими рисками при СД2.

Поступила / Received 15.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2025
Принята в печать / Accepted 02.10.2025

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 12-й выпуск. М.; 2025. 247 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/specialists/algoritmy_spezializirovannoy_meditsinskoj_pomoschi_bolnym_sd_2025.pdf.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Кутакова ДВ, Мокрышева НГ. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. <https://doi.org/10.14341/DM13292>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126–1131. <https://doi.org/10.2337/diab.44.9.1126>.
- Ahrén B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):869–875. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.869>.
- Шестакова ЕА, Галстян ГР. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(1):61–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2012/1/030375-96602012110>.
- Shestakova EA, Galstyan GR. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Comparative analysis of members of the group. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(1):61–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2012/1/030375-96602012110>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Инкретины: новая веха в лечении СД 2 типа. М.: Дипак; 2010. 92 с.
- Салухов ВВ, Галстян ГР, Халимов ЮШ, Бакулин ИГ, Черкашин ДВ, Шадрин ФЕ, Сухощая НА. Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. *Медицинский совет*. 2025;6(14)–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>. Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IS, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaia NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;6(14)–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.
- Theilade S, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl. 1):17–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14270>.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Giblett JP, Axell RG, White PA, Clarke SJ, McCormick L, Read PA et al. Glucagon-like peptide-1 derived cardioprotection does not utilize a KATP-channel dependent pathway: mechanistic insights from human supply and demand ischemia studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:99. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0416-3>.
- Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209–E1215. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2004>.
- Мкртумян АМ, Егшатын ЛВ. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023;6(2):264–273. <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.

- Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Efficacy of semaglutide: an evidence-based review. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(6):264–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.
14. Cabou C, Campistron G, Marsollier N, Leloup C, Cruciani-Guglielmacci C, Pénicaud L et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2008;57(10):2577–2587. <https://doi.org/10.2337/db08-0121>.
 15. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.074>.
 16. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E664–E671. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3855>.
 17. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Diamant M, Joles JA, van Raalte DH. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):178–185. <https://doi.org/10.1111/dom.12601>.
 18. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(Suppl 1):2S20–2S27. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30069-1).
 19. Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, Malnic G, McDonough AA, Girardi AC. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(2):F123–F127. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00394.2015>.
 20. Шамхалова МШ, Скляник ИА, Шестакова МВ. Непропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):56–64. <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
Shamkhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12379>.
 21. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>.
 22. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia-induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *FASEB J*. 2017;31(5):2065–2075. <https://doi.org/10.1096/fj.201601116R>.
 23. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
 24. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X).
 25. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X).
 26. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0447>.
 27. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2).
 28. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>.
 29. Marso SP, Bain SC, Conzoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 30. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
 31. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0).
 32. Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
 33. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janes A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
 34. Шабутдинова ОР, Даутов АР, Самков АА, Кононенко АВ, Саргалиев АФ, Давлетшин АР и др. Семаглютид – эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):68–82. <https://doi.org/10.14341/probl13197>.
Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, Kononenko AV, Sargaliev AF, Davletshin AR et al. Semaglutide – effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(3):68–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13197>.
 35. Chun JH, Butts A. Long-acting GLP-1RAs: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA*. 2020;33(8):3–18. <https://doi.org/10.1097/01JAA.0000669456.13763.bd>.
 36. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
 37. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZL, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103(4):77–781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>.
 38. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
 39. Bain SC, Belmar N, Hoff ST, Husain M, Rasmussen S, Vilsbøll T, Petrie MC. Cardiovascular, Metabolic, and Safety Outcomes with Semaglutide by Baseline Age: Post Hoc Analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Diabetes Ther*. 2025;16(1):15–28. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01659-7>.
 40. Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Мартынов СА, Северина АС, Видулова ОК, Трубицына НП и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: новые вызовы. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):46–55. <https://doi.org/10.14341/DM13268>.
Shamkhalova MS, Sukhareva OY, Martynov SA, Severina AS, Vikulova OK, Trubitsyna NP et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: new challenges. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13268>.
 41. Gargano F, De Sio V, Calabrò P. FLOW trial stopped early due to evidence of renal protection with semaglutide. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(1):7–9. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad080>.
 42. Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, Ludvik B, Nordantstj J, Ramesh CK et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405(10489):1580–1593. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00509-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00509-4).
 43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>.
 44. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
 45. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2018;9:576. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00576>.

Информация об авторе:

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mgp.doc@yandex.ru

Information about the author:

Maria G. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mgp.doc@yandex.ru

Предиабет – окно возможностей для профилактических вмешательств. Часть 1

Т.В. Адашева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>, adashtv@mail.ru

Е.Е. Губернаторова¹, <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>, creativeone@list.ru

Е.И. Фомина², <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>, fomina.elizaveta.i@gmail.com

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением; 127572, Россия, Москва, ул. Абрамцевская, д. 16, стр. 1

Резюме

Предиабет (ПД) является ярким представителем состояний, именуемых в современной клинической медицине предболезнями. Распространенность нарушений углеводного обмена увеличивается с каждым годом. Патфизиологические изменения при предиабете многочисленны и представлены в том числе на генетическом уровне так называемой «метаболической памятью». Уже на этапе предиабета начинают формироваться изменения со стороны различных органов и систем, характерные для гипергликемии. Цель обзора – представить современные данные по эпидемиологии, патофизиологии предиабета, его осложнениям. В статье представлены статистические и прогностические данные по распространенности предиабета, приведенны эпидемиологические данные по России и в мире, обсуждаются современные представления о трансформации ранних нарушений углеводного обмена в диабет. Большой раздел посвящен описанию патофизиологии осложнений длительной гипергликемии со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, репродуктивной системы, почек, онкогенеза. Представлены патофизиологические и клинические особенности ранних нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе. В статье обсуждаются механизмы развития метаболической памяти и ее роль в развитии ранних осложнений предиабета. Проанализированы данные последних исследований, изучающих патогенез органных повреждений при предиабете – механизмы развития жировой болезни печени, факторы риска онкогенеза, репродуктивные нарушения, рассматриваются механизмы клеточного старения при предиабете, микрососудистые и макрососудистые осложнения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиология нефропатии. Анализ современных эпидемиологических и прогностических данных, результатов фундаментальных и клинических исследований подтверждает актуальность проблемы ранней диагностики предиабета и обосновывает необходимость активной терапевтической тактики.

Ключевые слова: нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, инсулинорезистентность, факторы риска, метаболическая память

Для цитирования: Адашева ТВ, Губернаторова ЕЕ, Фомина ЕИ, Лобанова ЕГ. Предиабет – окно возможностей для профилактических вмешательств. Часть 1. *Медицинский совет*. 2025;19(16):128–141. <https://doi.org/10.21518/ms2025-407>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes is a window of opportunity for preventive interventions. Part 1

Tatiana V. Adasheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>, adashtv@mail.ru

Ekaterina E. Gubernatorova¹, <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>, creativeone@list.ru

Elizaveta I. Fomina², <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>, fomina.elizaveta.i@gmail.com

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Diagnostic Center No. 5 with Polyclinic Department; 16, Bldg. 1, Abramtsevskaia St., Moscow, 127572, Russia

Abstract

Prediabetes (PD) is a prominent example of conditions known as pre-existing disease in modern clinical medicine. The prevalence of carbohydrate metabolism disorders increases every year. Pathophysiological changes in prediabetes are numerous and are represented, among other things, at the genetic level, the so-called “metabolic memory”. Already at the prediabetes stage, changes in various organs and systems characteristic of hyperglycemia begin to form. The purpose of the review is to present modern data on the epidemiology, pathobiology of prediabetes, and its complications. The article presents statistical and prognostic data on the prevalence of prediabetes, provides epidemiological data for Russia and the world, and discusses modern ideas about the transformation of early carbohydrate metabolism disorders into diabetes. A large section is devoted to the description of the pathophysiology of complications of long-term hyperglycemia from the cardiovascular system, liver, reproductive system, kidneys, and oncogenesis. The pathophysiological and clinical features of early carbohydrate metabolism disorders – impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance – are presented. The article discusses the mechanisms

of metabolic memory development and its role in the development of early complications of prediabetes. The data of the latest studies studying the pathogenesis of organ damage in prediabetes are analyzed – the mechanisms of fatty liver disease development, risk factors for oncogenesis, reproductive disorders, the mechanisms of cellular aging in prediabetes, microvascular and macrovascular complications with the development of cardiovascular diseases, the pathobiology of nephropathy are considered. The analysis of modern epidemiological and prognostic data, the results of fundamental and clinical studies confirms the relevance of the problem of early diagnosis of prediabetes and substantiates the need for active therapeutic tactics.

Keywords: impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, risk factors, metabolic memory

For citation: Adasheva TV, Gubernatorova EE, Fomina EI, Lobanova EG. Prediabetes is a window of opportunity for preventive interventions. Part 1. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):128–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-407>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Предиабет (ПД) является ярким представителем состояний, именуемых в современной клинической медицине предболезнями. К подобным состояниям относятся предгипертония (высокое нормальное или повышенное артериальное давление), пре-ХОБЛ и т. д. Общей характеристикой подобных состояний является диагностический подход, основанный на цифровом значении того или иного показателя, который был выбран точкой отсечения на определенном этапе в результате проведенных на тот момент клинических и эпидемиологических исследований. Далее, с течением времени, происходило накопление новых данных о наличии повышенного риска прогрессирования заболевания и осложнений при более низких значениях показателя и выделялось понятие предболезни. В стратификации артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) уже происходят изменения со снижением порога диагностики АГ с уровня 130/80 мм рт. ст. (Американские клинические рекомендации 2017 г.).

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором гликемия не достигает критериев сахарного диабета (СД), но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ)) [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

К 2021 г. распространенность предиабета составила около 720 млн человек в мире. Прогнозируют, что к 2045 г. этот показатель может приблизиться к 1 млрд человек [2].

Распространенность ПД связана с региональными особенностями. Это зависит от национальных пищевых предпочтений, генетических характеристик и критериев диагностики предиабета, принятых в стране. В России распространенность ПД по результатам исследования NATION составила 19,3% среди лиц 20–79 лет. В ходе исследования установлено, что более чем у 50% людей, имевших лабораторные признаки СД, ПД ранее не диагностировали [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ2 среди лиц 25–64 лет частота ПД, в частности НГН, оценивалась в 6,2% (7,7% у мужчин и 5,0% у женщин) [4]. В Индии к 2019 г. распространенность ПД достигла 25,2 млн человек с прогнозируемым ростом к 2045 г. до 35,7 млн человек [5]. Частота встречаемости ПД в Китае за 10 лет возросла с 15,5 до 38,1% [6–8].

В продольном Балтиморском исследовании старения выявлено, что ежегодный прирост ПД составляет 6,2%. А в исследовании по патофизиологии ПД у людей с отягощенной наследственностью по СД 2-го типа ежегодный прирост составил 11% [9–11].

В связи с этим многие клинические рекомендации предлагают проводить скрининг дисгликемии в целях раннего выявления заболевания.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска ПД не отличаются от таковых у СД 2-го типа [12]:

- возраст старше 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²);
- семейный анамнез СД (родители или братья / сестры с СД 2-го типа);
- гестационный сахарный диабет (ГСД) или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия;
- привычно низкая физическая активность;
- уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 2,82$ ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Рост заболеваемости СД за последние десятилетия связывают с увеличением количества людей с избыточной массой тела и ожирением. В исследовании NATION частота диагностики ПД и СД 2-го типа увеличивалась по мере увеличения ИМТ (табл. 1) [3]. В национальной выборке США более 80% людей с ПД имели избыточный вес или ожирение [3].

- **Таблица 1.** Частота выявления предиабета и сахарного диабета 2-го типа в зависимости от индекса массы тела [3]
- **Table 1.** The frequency of detection of prediabetes and type 2 diabetes mellitus depends on body mass index [3]

ИМТ	Частота предиабета	Частота СД 2-го типа
Менее 25	7,4	1,1
25–30	18,6	3,9
Более 30	33,1	12,0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

В ходе Балтиморского исследования старения была выявлена прямая взаимосвязь развития ПД с увеличением массы тела и развитием инсулинорезистентности (ИР) в сочетании с дисфункцией бета-клеток, которые развивались одновременно. Однако у лиц, которые имели хороший ответ секреции инсулина на поступающую глюкозу, даже при увеличении массы тела, сохранялся нормальный уровень гликемии [13–15].

Это подтверждается также данными посмертного исследования: при ПД выявлено относительное уменьшение объема бета-клеток поджелудочной железы на 40% по сравнению с пациентами с нормогликемией [16].

Более того, недоношенные дети и с низкой массой тела при рождении имеют исходно низкий пул β-клеток поджелудочной железы и выше риск развития СД 2-го типа во взрослом возрасте. Эти изменения более выражены при задержке внутриутробного развития из-за нарушения формирования и повреждения эндокринной функции поджелудочной железы [17]. Также имеется взаимосвязь малого веса при рождении с тенденцией к более быстрому набору веса во взрослом возрасте, что значительно повышает риск развития ПД и СД.

С другой стороны, повышенные значения массы тела при рождении так же увеличивают частоту ожирения, ПД, СД, ИР. В ходе метаанализа выявлено, что при низкой массе при рождении наблюдались более высокие показатели НОМА-IR, а риск аномальной толерантности к глюкозе был выше, чем при нормальной или избыточной массе новорожденного [17].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Поскольку уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) отражает средний уровень глюкозы за 3 мес., при повышении HbA1c может наблюдаться НТГ и/или НГН [18].

Следует отметить, что пациенты с НГН, как правило, мужчины и моложе, в то время как характеристики НТГ – женщины и лица старшего возраста, и у них также есть небольшие различия в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2) [19–21].

При развитии изолированной НГН нарушается эндогенная выработка глюкозы в результате резистентности печени к инсулину и снижения печеночного клиренса глюкозы [22, 23]. Преимущественно нарушается ранняя и первая фазы секреции инсулина, при этом чувствительность тканей к инсулину сохраняется, что приводит к нормальным уровням постпрандиальной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) и повышенном уровне натощак (табл. 2) [24].

При НТГ в качестве очага инсулинорезистентности выступает скелетная мускулатура [25]. Доказано, что скорость утилизации глюкозы на 42–48% ниже при НТГ по сравнению с НГН [22, 26]. А чувствительность всего организма к инсулину при НТГ в среднем ниже на 15–30%, чем при изолированной НГН [27–29] (табл. 3).

Важным аспектом влияния нарушений углеводного обмена на риски осложнений является метаболическая память.

● **Таблица 2.** Отличительные особенности нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе [18]

● **Table 2.** Distinctive features of IFG and IGT [18]

Признак	НГН	НТГ
Демография	Мужчины > Женщины	Мужчины < Женщины
	Моложе	Старше
Липиды	Высокий уровень ТГ	---
	Низкий уровень ЛПВП	---
Очаг инсулинорезистентности	Печень	Скелетные мышцы
Тип дефекта β-клеток	Нарушение 1 фазы секреции инсулина	Нарушение 2 фазы секреции инсулина

Примечание. НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

● **Таблица 3.** Отличительные особенности патофизиологии ранних нарушений углеводного обмена [30]

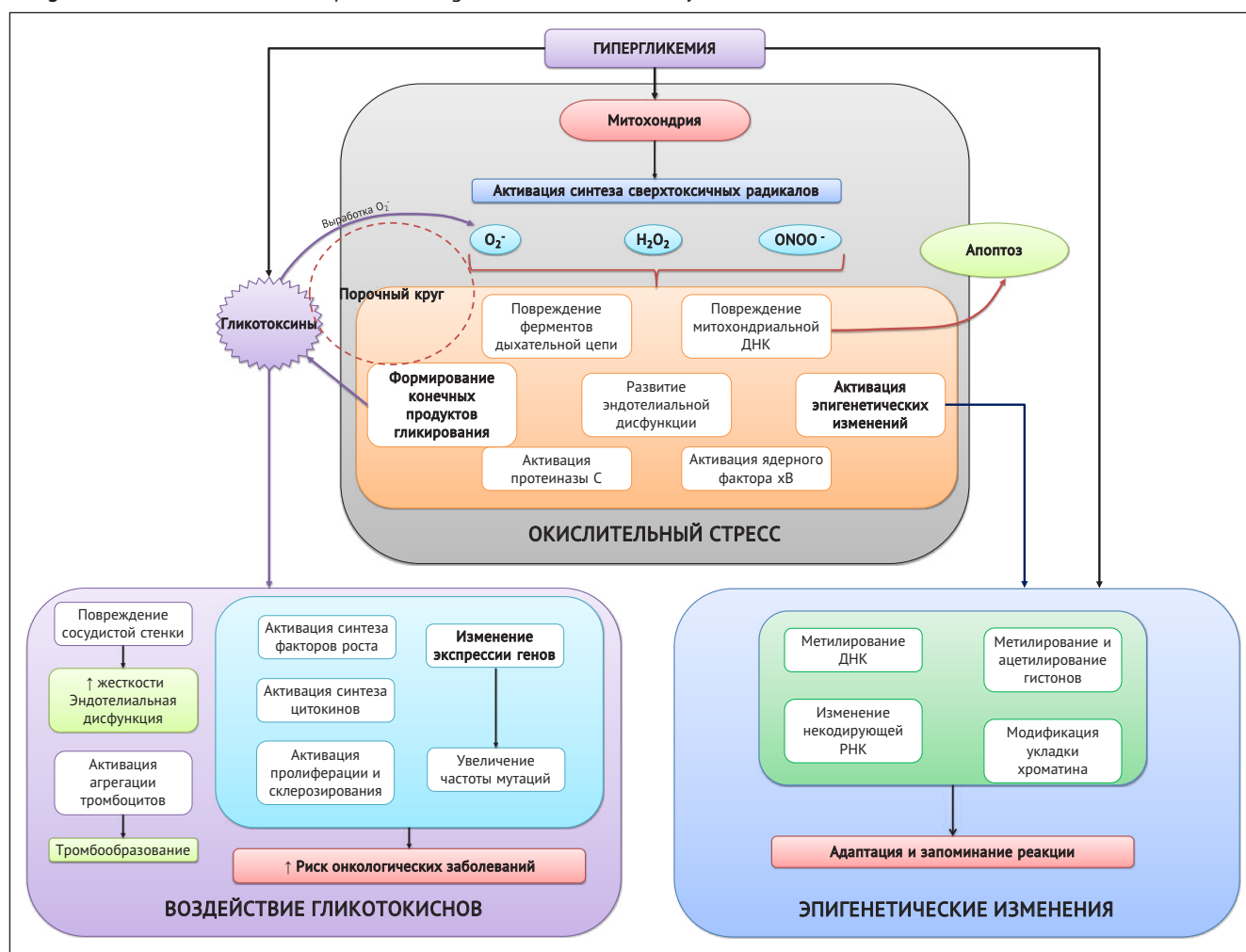
● **Table 3.** Distinctive features of the pathophysiology of early disorders of carbohydrate metabolism [30]

Патофизиология	НГН	НТГ	НГН / НТГ
Мышцы			
Чувствительность к инсулину	Не изменена	Снижена	Снижена
Печень			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Не изменена	Снижена
Продукция глюкозы печенью	Повышена	Не изменена	Повышена
Поджелудочная железа			
Первая фаза секреции инсулина	Снижена	Снижена или не изменена	Снижена
Секреция глюкагона	Повышена	Повышена	Повышена
Жировая ткань			
Чувствительность к инсулину	Снижена	Снижена	Недостаточно данных
Секреция незэстерифицированных жирных кислот	Не изменена	Повышена	Недостаточно данных

Примечание. НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Метаболическая память – это сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля. Он может быть как позитивным, так и негативным. Позитивный аспект подразумевает сохранение протективного влияния уровня нормальной гликемии на развитие осложнений даже при последующем нарушении контроля гликемии. Негативная метаболическая память при длительно повышенном уровне гликемии сохраняет высокие риски осложнений, даже после достижения контроля [31].

● **Рисунок 1.** Механизмы развития негативной метаболической памяти
 ● **Figure 1.** Mechanisms of development of negative metabolic memory



Этот эффект работает не только при наличии СД, но и в отношении ПД и при транзиторных состояниях. Доказано, что ГСД повышает число осложнений у матери и плода на этапе беременности, родов и первых лет жизни и увеличивает риски АГ, СД и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у матери. Но также имеются исследования, которые показывают существенное увеличение числа манифестации СД у подростков и молодых людей, если у их матерей был ГСД [32].

Негативная метаболическая память развивается по 3 механизмам: воздействие окислительного стресса, воздействие гликотоксинов и эпигенетические изменения (рис. 1).

При *окислительном стрессе* гипергликемия активирует в митохондриях образование сверхтоксичных супероксиданиона (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2) и пероксинитрита ($ONOO^-$). Они повреждают митохондриальную ДНК и ферменты дыхательной цепи, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и формированию конечных продуктов гликирования, активируют протеиназу С и ядерный фактор χB , эпигенетические изменения (рис. 2). Гликованные белки, в свою очередь, продолжают продуцировать супероксиданионы, даже после

нормализации уровня гликемии [31]. Формируется порочный круг, который функционирует даже при отсутствии гипергликемии.

Воздействие гликотоксинов, или конечных продуктов гликирования. Гликотоксины образуются под воздействием окислительного стресса и гипергликемии. Они повышают синтез цитокинов, факторов роста, активируют процессы пролиферации и склерозирования, изменяют экспрессию генов и повышают частоту мутаций. Эти процессы повышают риск возникновения онкологических заболеваний.

Гликотоксины активируют тромбообразование за счет активации агрегации тромбоцитов. Также они повреждают сосудистую стенку, что ведет к увеличению ее жесткости, нарушению функции эндотелия и увеличению скорости пульсовой волны [31].

Эпигенетические изменения. Длительно существующая гипергликемия вызывает метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификацию укладки хроматина и изменение некодирующей РНК. Это способствует адаптации клеток к изменяющимся условиям среды, а также запоминанию реакции на эти условия даже при их устранении [31].

Метилирование ДНК играет важную роль в эпигенетических изменениях. Например, ген PPARGC1A находится в островковых клетках поджелудочной железы. Этот ген кодирует белок-коактиватор транскрипции, тем самым регулирует окислительный метаболизм в митохондриях. Метилирование подавляет активность гена, что приводит к снижению высвобождения инсулина из островковых клеток в ответ на поступление глюкозы. Ген *UNC13B* кодирует белок, который активирует апоптоз клеток. Метилирование гена снижает активность апоптоза, что вносит свой вклад в повышение риска развития онкологических заболеваний. Ген *ADRB3* участвует в регуляции липолиза и теплопродукции. При метилировании этого гена наблюдается аномальное соотношение окружности талии и бедер, а также он участвует в повышении АД у мужчин с ожирением [34].

Эпигенетические изменения участвуют в развитии ожирения, СД, гипертонической болезни, ССЗ. В исследовании по метилированию в висцеральной жировой ткани, выявлено 3258 метилированных генов. В глобальном анализе метилирования ДНК жировой ткани выявлены участки чрезмерного метилирования тканеспецифичных молекул по всему геному. Они регулируют экспрессию генов и подверженность к метаболическим нарушениям [34].

Вышеизложенные эффекты начинают развиваться до дебюта СД на этапе НТГ, НГН, поэтому важно своевременно диагностировать ранние нарушения углеводного обмена и начинать коррекцию гликемии и ИР (рис. 3) [35].

Предиабет как состояние с высоким риском развития сахарного диабета

В США ежегодно у 10% людей с ПД диагностируют СД. По данным центра по контролю заболеваниями США (CDC), по состоянию на 2023 г. примерно у каждого 3-го американца имеется ПД и у 81% он не диагностирован¹.

В рандомизированных клинических испытаниях по профилактике диабета в Азии, Европе и США выявлены ежегодные темпы прогрессирования в диабет от 5,8 до 18,3% [36–39]. Согласно исследованию Hoorn, прогрессирование в СД у пациентов с НГН и НТГ произошло у 64,5% пациентов [40]. В исследовании Finnish Diabetes Study прогрессирование в СД произошло у 23% пациентов в течение 4 лет [41]. В китайском исследовании Da Qing за 30 лет наблюдения пациентов с ПД 95,9% достигли СД [42].

Метаанализ 2018 г. по развитию СД 2-го типа у пациентов с промежуточной гликемией показал, что при НГН в течение 12 лет заболеваемость СД составила 31%, при НТГ – 41%, среди лиц с ПД и уровнем HbA1c 5,7–6,4% в течение 10 лет – 31% [43].

При сочетании НГН и НТГ риск возникновения СД 2-го типа в 3 раза выше, чем при изолированных формах.

В исследовании TOPICS 4 выявлено, что через 5,6 года после первичного обследования у людей с ПД, у которых уровень HbA(1с) составлял 42–46 ммоль/моль (6,0–6,4 %), а уровень глюкозы в плазме натощак – 6,1–6,9 ммоль/л, совокупный риск развития диабета составлял 100% [44].

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ

Осложнения при ПД, как и при СД, затрагивают весь организм. Часто в клинической практике речь об осложнениях начинает идти при уже установленном СД, однако, развиваться они начинают задолго до этого (рис. 3).

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)

Печень имеет ключевое значение в поддержании углеводного гомеостаза, этим же объясняется ее роль в развитии инсулинорезистентности. В связи с этим не всегда понятно, что было первично: гипергликемия или МАЗБП. У пациентов с ПД МАЗБП выявляется в 59% случаев, против 26% при нормогликемии [45]. Это еще раз подтверждает связь этих двух состояний.

Существует две теории взаимосвязи МАЗБП и СД.

Во-первых, при МАЗБП происходит избыточное накопление липидов и свободных жирных кислот в гепатоцитах, что приводит к повреждению рецепторов к инсулину и нарушению ответа гепатоцитов на воздействие инсулина – инсулинорезистентности, что далее приводит к развитию ПД и СД 2-го типа [46].

Во-вторых, наоборот, периферическая инсулинорезистентность вызывает повышенный синтез свободных жирных кислот, их накопление в гепатоцитах, развивается стеатоз печени, стеатогепатит. Эти два состояния создают порочный круг, а именно могут провоцировать развитие друг друга, и при сосуществовании взаимно отягощают течение (рис. 4) [47, 48].

Онкологический риск

Последние десятилетия активно изучается взаимосвязь нарушения обмена глюкозы с онкологическими заболеваниями (рис. 5) [49]. В исследованиях выявлена взаимосвязь ПД с достоверным повышением риска развития рака желудка, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, молочной железы и эндометрия. Самые высокие риски наблюдались для рака печени, эндометрия, желудка и колоректального рака [50].

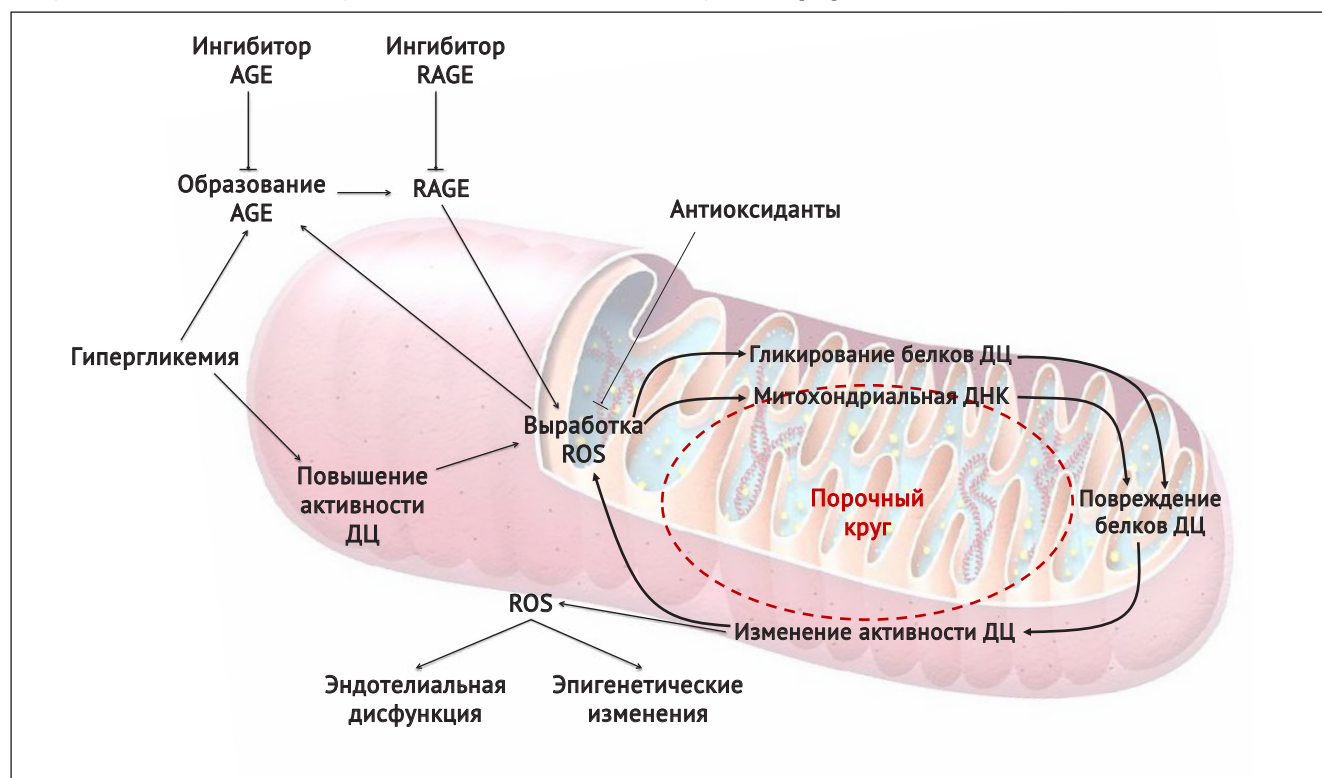
Отмечено повышение риска развития онкологических заболеваний в течение 1 года после постановки СД и небольшое снижение показателя в последующие годы. Заболеваемость раком щитовидной железы и молочной железы не зависит от наличия / отсутствия СД, а риск рака простаты наоборот снижается при гипергликемии [51].

Метаанализ 16 проспективных когортных исследований наоборот показывал связь ПД с повышением риска развития рака всех локализаций, в том числе рака молочной железы, но не рака бронхов, легких, простаты, яичников, мочевого пузыря, почек [50].

В исследовании 2024 г. выявлена прямая взаимосвязь с ПД и риском колоректального рака [52]. При колоректальном раке наблюдалось нарушение углеводного обмена с накоплением промежуточных продуктов гликолиза, что в свою очередь приводило к повышенной выработке липидов, аминокислот и нуклеотидных молекул, которые поддерживают пролиферацию и выживаемость клеток [53].

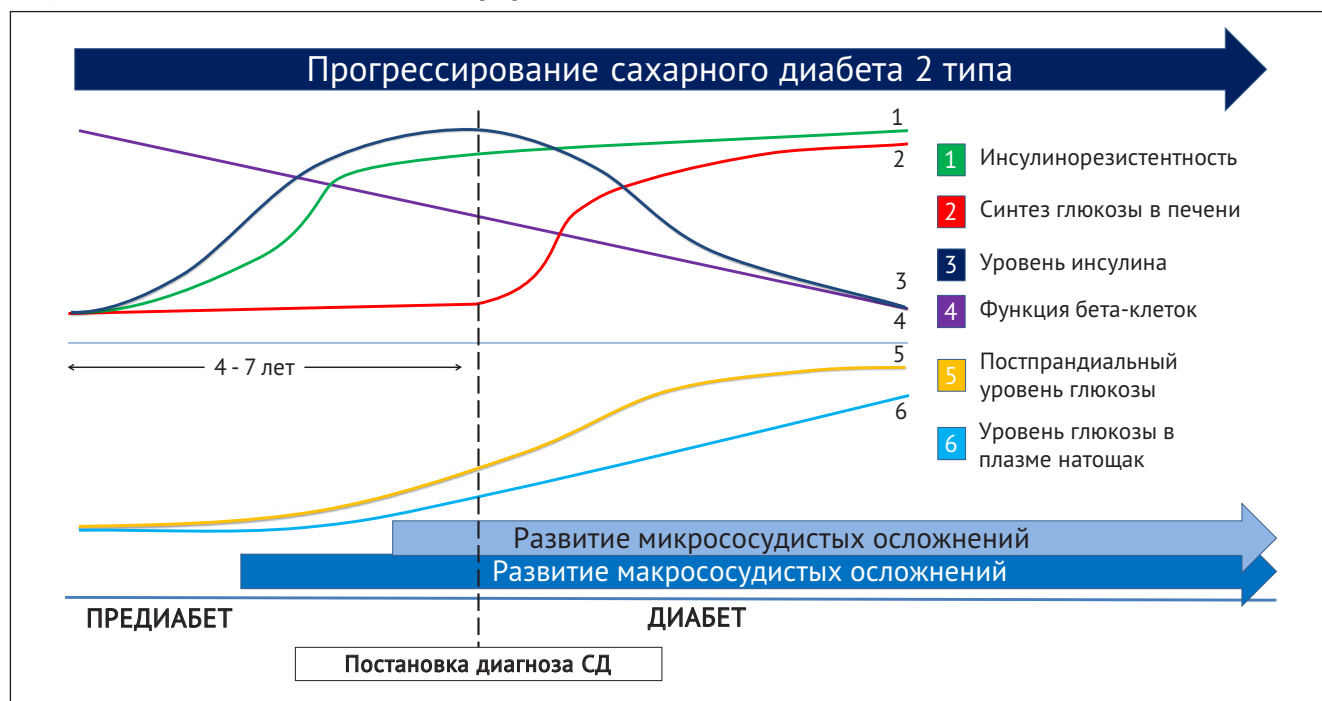
¹ Центр по контролю заболеваний США. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p1114-adult-diabetes.html>.

- **Рисунок 2.** Схема повреждения дыхательной цепи при гипергликемии [33]
 ● **Figure 2.** The scheme of damage to the respiratory chain in hyperglycemia [33]



Примечание. AGE – конечные продукты гликирования; RAGE – рецепторы AGE; ROS – активные формы кислорода; ДЦ – дыхательная цепь.

- **Рисунок 3.** Континуум СД 2-го типа [35]
 ● **Figure 3.** The continuum of type 2 diabetes [35]



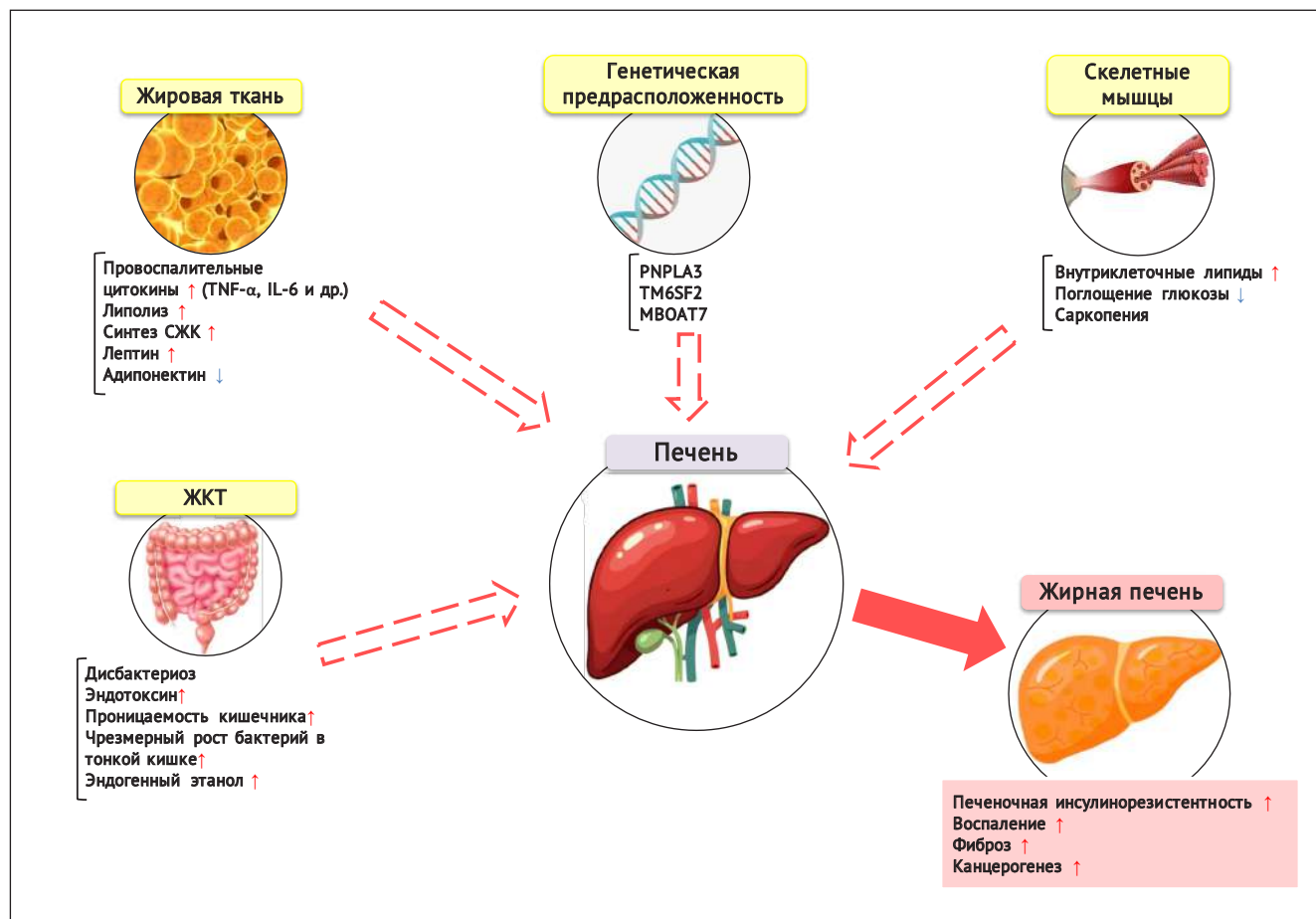
Репродуктивное здоровье

Мужское бесплодие. В данном случае развитие бесплодия связано с андрогенным дефицитом, который находится в обратной связи с наличием у пациента инсулинорезистентности, гипергликемии и ожирения [54, 55]. Более очевидно эта

связь выявляется, когда инсулинорезистентность выступает ключевым компонентом метаболического синдрома, приводя как к эректильной дисфункции, так и к повреждению ДНК сперматозоидов за счет увеличения содержания свободных радикалов кислорода в эякуляте [56, 57] (рис. 6).

● **Рисунок 4.** Краткое описание факторов, участвующих в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени [48]

● **Figure 4.** Brief description of the actors involved in the pathogenesis of metabolically associated fatty liver disease [48]



При развитии инсулинорезистентности происходит повышение выработки лептина в жировой ткани, который нарушает функциональную связь гипофиза и гонад, что приводит к андрогенному дефициту [58].

Инсулинорезистентность приводит к нейропатии периферических нервных окончаний, в том числе в половых органах. Развивается вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, активируется перекисное окисление липидов, которое нарушает сперматогенез или стероидогенез, эректильную функцию [58].

Женское бесплодие возникает часто в рамках синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и гиперандрогении. Предиабет встречается в 25% случаев СПЯ, инсулинорезистентность играет в патогенезе одну из ключевых ролей. Гиперинсулинемия ингибирует синтез ИФР-1-связывающих белков, повышая уровень ИФР-1, который воздействует на клетки яичников, вызывая активацию яичникового стероидогенеза, повышение количества рецепторов лютеинизирующего гормона и повышение продукции андрогенов [59–61]. Кроме того, повышение уровня ИФР-1 подавляет фолликулогенез, приводя к бесплодию [62].

Инсулин вызывает сенсibilизацию клеток гипофиза к действию релизинг-гормонов, что приводит к повышению выработки лютеинизирующего гормона [59, 63].

В печени избыток инсулина снижает концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды, увеличивая тем самым уровень биологически активных андрогенов, усиливая андрогенизацию [59, 60, 63, 64].

Клеточное старение

При ИР и НТГ наблюдается ускорение процессов старения. Это напрямую связано с изменением структуры ДНК. Маркером клеточного старения является теломера – концевой участок ДНК. Длина теломеры укорачивается в ходе каждого деления, в связи с чем эукариотические клетки имеют запрограммированное определенное количество клеточных делений. За синтез теломера отвечает белок теломеразы. В ходе исследований доказано, что при ИР и НТГ активность теломеразы существенно снижается, что приводит к ускорению процессов старения [65].

Также имеются доказательства того, что активность теломеразы возрастает при снижении калорийности потребляемой пищи и увеличении двигательной активности, аэробной нагрузки, снижении массы тела. Это доказывает существенную роль модификации образа жизни в профилактике ПД [66]. В ходе Фремингемского исследования доказано, что укорочение теломер при АГ в большинстве случаев связано с ИР, хроническим воспалением и оксидативным стрессом [67].

● **Рисунок 5.** Факторы риска развития рака, связанные с гипергликемией [50]
 ● **Figure 5.** Cancer risk factors associated with hyperglycemia [50]



Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды, mRNA – матричная РНК, miRNA – микроРНК – малые некодирующие молекулы РНК, lncRNA – длинные не кодирующие РНК.

Микрососудистые и макрососудистые осложнения

Риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПД выше, чем при нормогликемии [68, 69].

Помимо повреждающего действия гликотоксина на эндотелий сосудов, гиперинсулинемия и ИР способствуют развитию атеросклероза в результате прогрессирования дислипидемии. ИР адипоцитов способствует повышению концентрации в крови свободных жирных кислот, которые в свою очередь приводят к нарушению транспорта глюкозы, уменьшению действия инсулина на клетки печени и мышечной ткани, увеличению продукции гепатоцитами ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности), вслед за чем повышается концентрация в плазме ТГ, АпоВ и снижается ЛПВП. В результате развивается дислипидемия IV типа по Фредриксону, достаточно атерогенный тип дислипидемии, с высоким уровнем ТГ, низким содержанием ЛПВП и незначительным повышением ХС и ЛПНП. Данный тип часто наблюдается в отсутствии СД 2-го типа (рис. 7).

Повышение уровня инсулина повышает чувствительность клеток гладкой мускулатуры и эндотелия к ростовым факторам, приводя к сосудистому ремоделированию, развитию атеросклероза, ускоренному сосудистому старению [66].

У пациентов с нарушением углеводного обмена подтверждено более агрессивное течение коронарного

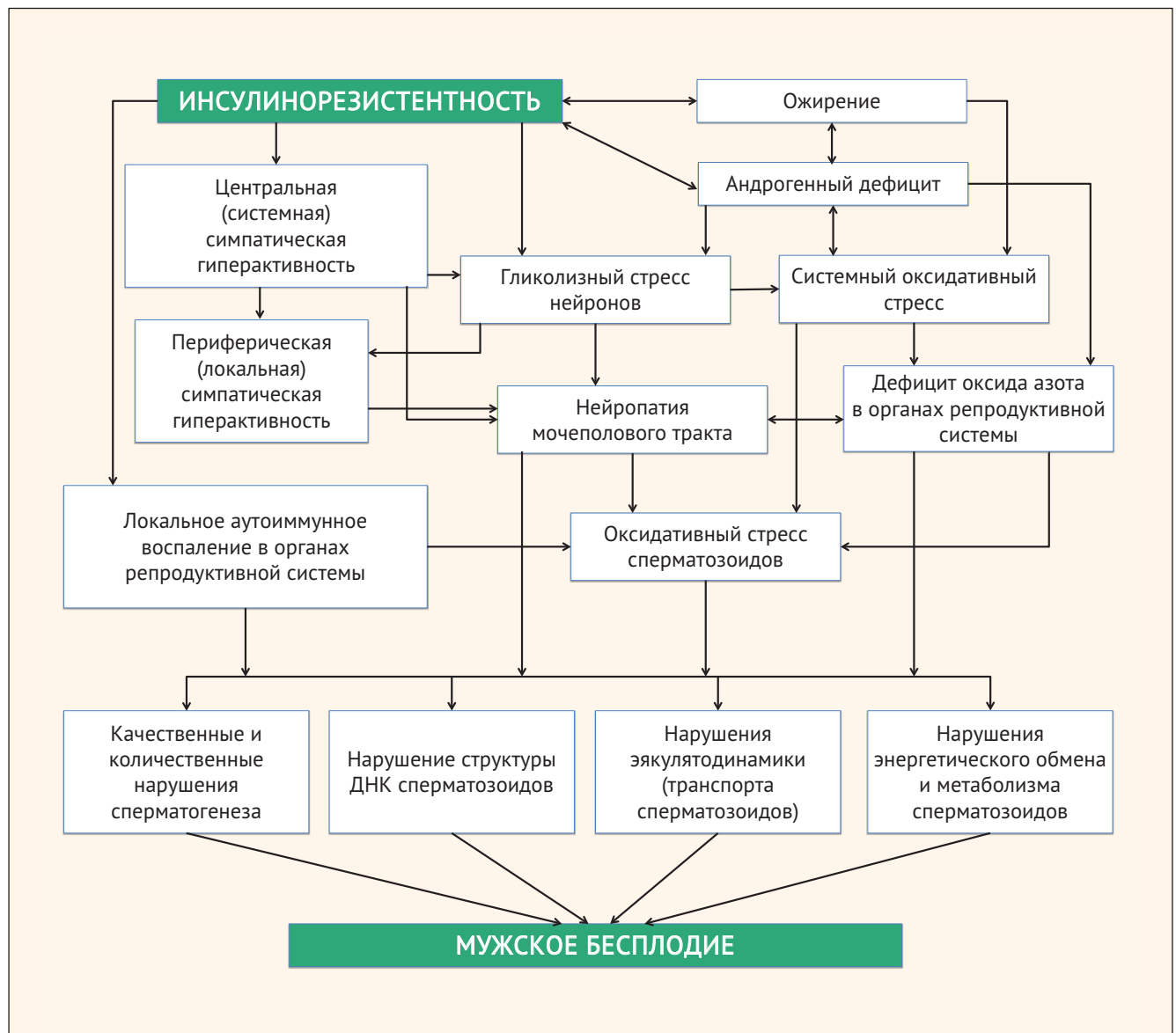
атеросклероза. При ПД чаще наблюдаются многососудистые поражения и более высокие показатели индексов SYNTAX и Gensini, которые используются для оценки тяжести поражения коронарного русла [12].

Возвращаясь к процессам метаболической памяти, вырабатываемый в результате гипергликемии супероксиданион приводит к снижению биодоступности NO, снижая NO-опосредованную вазодилатацию. Одновременно с этим окисленные ЛПНП стимулируют апоптоз эндотелиальных клеток. Под действием гипергликемии происходит увеличение продукции факторов адгезии и провоспалительных цитокинов. Все эти факторы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, повышению жесткости сосудов. В 2012 г. в исследовании SAVE выявлено снижение скорости распространения пульсовой волны у пациентов без СД с ожирением и гиперинсулинемией [71]. Доказано, что у пациентов с ПД наблюдались более высокие значения индекса CAVI, индекса коронарного кальция CACS и более выраженное стенозирование коронарных сосудов [72].

Гипергликемия и гиперинсулинемия оказывают повреждающее действие на капилляры, способствуют развитию микрососудистой дисфункции коронарных артерий, миокардиального фиброза, гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией [72].

● **Рисунок 6.** Взаимосвязь метаболического синдрома и мужского бесплодия (адаптировано из [58])

● **Figure 6.** The relationship between metabolic syndrome and male infertility (adapted [58])



На этапе ПД наблюдаются также миокардиальная дисфункция и нарушение внутриклеточного метаболизма кальция, которые приводят к повышению активных форм кислорода и активности Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы. В совокупности с окислительным стрессом и повышенной утечкой кальция из саркоплазматического ретикулула это приводит к апоптозу кардиомиоцитов, набуханию митохондрий, деполяризации их мембраны, снижению сократительной способности миокарда, замедлению релаксации кардиомиоцитов, повышению риска возникновения аритмии и в последующем развитию ХСН [73].

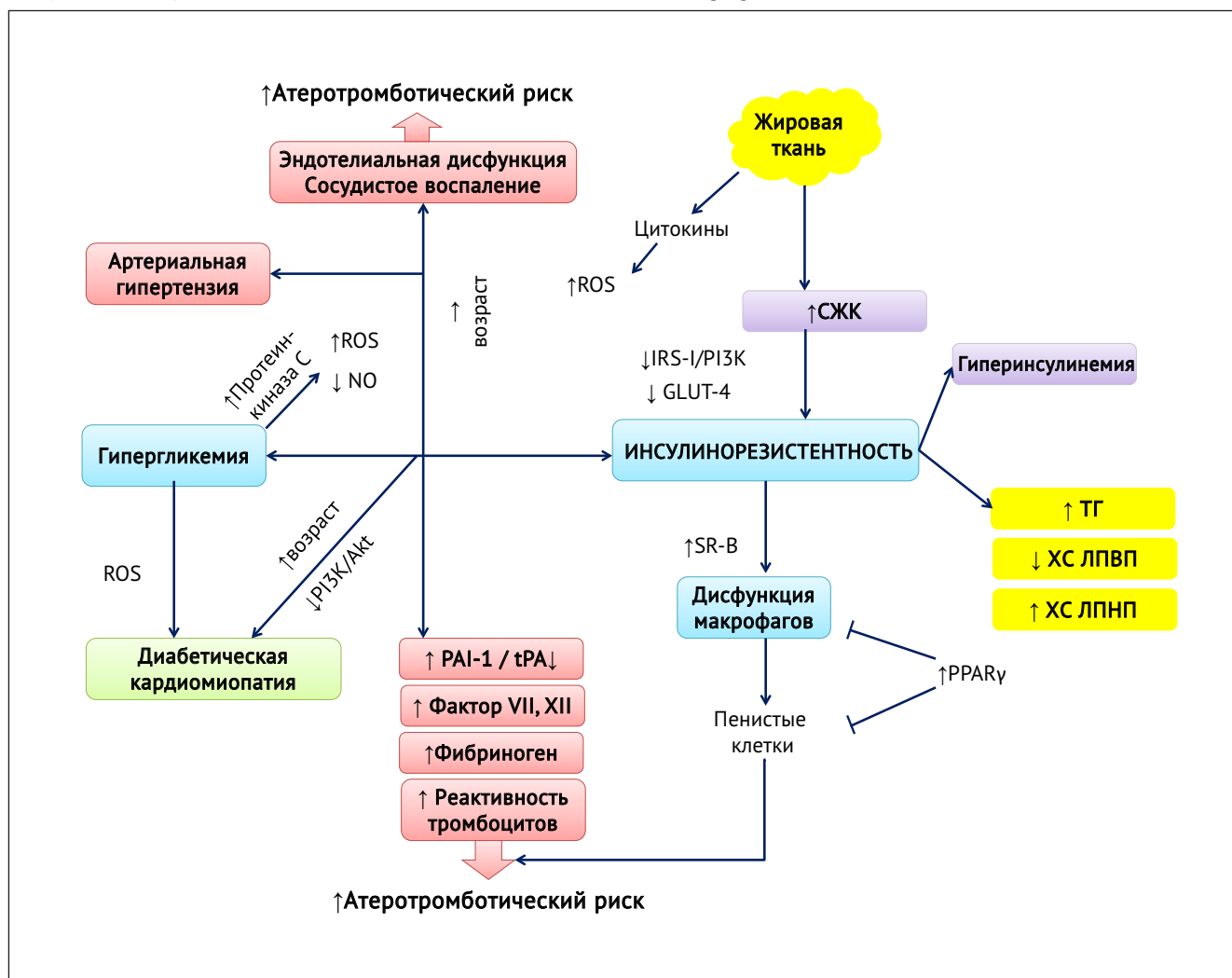
Предиабет в равной степени с СД ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений [74]. Абсолютная разница в риске смертности от всех причин у людей с ПД и людей с нормогликемией составила 7,36 на 10 000 человеко-лет (95% ДИ, 9,59–12,51) и 8,75 на 10 000 человеко-лет (95% ДИ, 6,41–10,49) для сложных сердечно-сосудистых заболеваний [75].

В многочисленных когортных исследованиях был описан высокий риск смертности среди лиц с ПД (НГН, НТГ или ПД на основе HbA1c) по сравнению с лицами с нормогликемией [76–82].

Предиабет связан с более высокой частотой госпитализаций [83]. Частыми микрососудистыми осложнениями на фоне ПД определяются ретинопатия, нефропатия, нейропатия. У 7,9% пациентов с ПД наблюдалась ретинопатия уже на начальном этапе. В исследовании NASHES в 2009–2014 гг. отмечалось наличие периферической нейропатии в 7,5–16% случаев, хроническая болезнь почек разной степени наблюдалась у 9,7% пациентов [84–86].

Также отмечена связь когнитивных нарушений и структурных изменений мозга с повышенным уровнем гликемии за счет нарушения микроциркуляции, увеличения периваскулярных пространств, структурных изменений головного мозга. Также ПД способствует развитию нейродегенерации и атрофии головного мозга [87, 88].

● **Рисунок 7.** Гипергликемия, инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые заболевания [70]
 ● **Figure 7.** Hyperglycemia, insulin resistance, and cardiovascular diseases [70]



Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты; GLUT-4 – глюкозный транспортер 4-го типа; ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности; NO – оксид азота; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; PPAR γ – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; ROS – активные формы кислорода; SR-B – сквенджер-рецептор класса В; tPA – тканевой активатор плазминогена.

По данным эпидемиологических исследований частота ишемической болезни сердца в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше у пациентов с НТГ [74].

Поражение почек

При длительной гипергликемии происходят микро-сосудистые изменения в почках, а именно повреждение почечных клубочков. Конечные продукты гликирования подавляют аутофагию. Под действием активных форм кислорода инициируется апоптоз подоцитов. При прогрессирующем уменьшении количества подоцитов начинает появляться микроальбуминурия с последующим развитием диабетической гломерулопатии, с развитием диабетической нефропатии [89] (рис. 8).

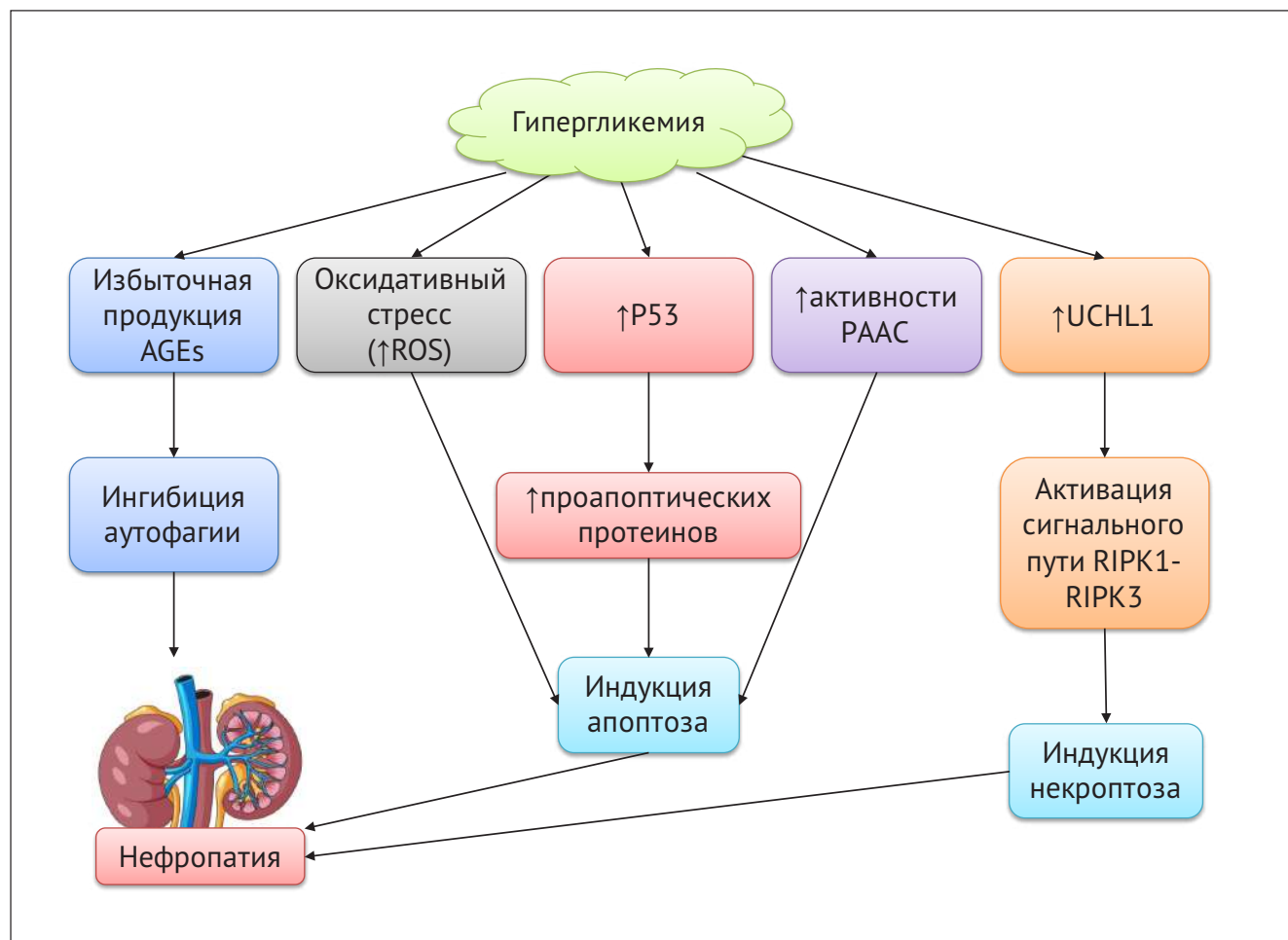
Под действием гипергликемии повреждаются 4 вида почечных клеток: мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки клубочка, подоциты, эпителиальные клетки канальцев. В мезангиальных клетках под действием гипергликемии происходит повышенное образование белка-переносчика GLUT-1, повышенная выработка факторов,

которые способствуют накоплению внеклеточного матрикса, повышается выработка активных форм кислорода, частота апоптоза мезангиальных клеток. Гипергликемия приводит к дисфункции фильтрационного барьера почек за счет повреждения и изменения клеток эндотелия и подоцитов. Эндотелиальные клетки постепенно превращаются в интерстициальные, что способствует развитию фиброза. В почечных канальцах происходит гипертрофия эпителиальных клеток, эпителиально-мезенхимальный переход, накопление гликогена в почечных канальцах. Гипергликемия приводит к клеточной гибели эпителиальных клеток дистальных канальцев, в проксимальных канальцах клетки подвергаются окислительному стрессу. Все эти факторы способствуют развитию диабетической нефропатии [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предиабет является классическим представителем группы предболезней. В системе патогенеза присутствует понятие негативной метаболической памяти,

● **Рисунок 8.** Роль гипергликемии в подавлении аутофагии и индукции апоптоза и некроптоза при нефропатии [89]
 ● **Figure 8.** The role of hyperglycemia in the suppression of autophagy and the induction of apoptosis and necroptosis in nephropathy [89]



Примечание. AGEs – конечные продукты гликирования, ROS – активные формы кислорода, P53 – опухолевый супрессор P53, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, UCL1 убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1, RIPK1-RIPK3 – сигнальный путь серин-треонинкиназы.

благодаря чему запускается каскад реакций, которые начинают формирование осложнений гипергликемии уже на этапе предболезни. Многообразие поражений органов и систем, в том числе онкологический риск, требует ранней диагностики и лечения предиабета. Информирование врачебного сообщества повысит настороженность

специалистов в отношении предиабета и позволит чаще отказываться от выжидательной тактики в пользу активной медикаментозной терапии.



Поступила / Received 30.08.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2025
 Принята в печать / Accepted 24.09.2025

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Мокришева НГ, Шестакова МВ, Лавренова ЕА и др. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. 2-е изд. М.: РОПНИЗ; 2024. 36 с. <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d100-2024>. EDN UWWCJR.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
4. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
5. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Evstifeeva SE et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(5):4022. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4022>.
6. Pradeepa R, Mohan V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):2932–2938. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1627_21.
7. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017;317(24):2515–2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>.
8. Wang L, Peng W, Zhao Z, Zhang M, Shi Z, Song Z et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013–2018. *JAMA.* 2021;326(24):2498–2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.22208>.
9. Li Y, Teng D, Shi X, Qin G, Qin Y, Quan H et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from

- the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*. 2020;369:m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
9. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003;52(6):1475–1484. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1475>.
 10. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.89>.
 11. Dagogo-Jack S, Edeoga C, Ebenibo S, Nyenwe E, Wan J. Lack of racial disparity in incident prediabetes and glycemic progression among black and white offspring of parents with type 2 diabetes: the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort (POP-ABC) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1078–E1087. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1077>.
 12. Барбараш ОЛ, Воевода МИ, Галстян ГР, Шестакова МВ, Бойцов СА, Александрова ОЮ и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4(4):83–91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>.
 - Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, Shestakova MV, Boytsov SA, Aleksandrova OYu et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4(4):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>.
 13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–794. <https://doi.org/10.1172/JCI7231>.
 14. Owei I, Umekwe N, Provo C, Wan J, Dagogo-Jack S. Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>.
 15. Al Hommos NA, Ebenibo S, Edeoga C, Dagogo-Jack S. Trajectories of Body Weight and Fat Mass in Relation to Incident Prediabetes in a Biracial Cohort of Free-Living Adults. *J Endocr Soc*. 2020;5(2):bvaa164. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa164>.
 16. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
 17. Ma J, Wang Y, Mo M, Lian Z. Association between low birth weight and impaired glucose tolerance in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2024;12:1362076. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1362076>.
 18. Perreault L, Færch K. Approaching pre-diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):226–233. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.10.008>.
 19. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes*. 2000;49(6):975–980. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.975>.
 20. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(12):835–840. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00408.x>.
 21. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, de Courten MP, Cameron AJ, Chitson P et al. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med*. 2003;20(11):915–920. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01059.x>.
 22. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430–1435. <https://doi.org/10.2337/db05-1200>.
 23. Jani R, Molina M, Matsuda M, Balas B, Chavez A, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Decreased non-insulin-dependent glucose clearance contributes to the rise in fasting plasma glucose in the nondiabetic range. *Diabetes Care*. 2008;31(2):311–315. <https://doi.org/10.2337/dc07-1593>.
 24. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C, Abdul-Ghani MA. Distinct β -cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
 25. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010;53(5):882–889. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1663-6>.
 26. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006;55(12):3536–3549. <https://doi.org/10.2337/db06-0319>.
 27. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia*. 2008;51(5):853–861. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0951-x>.
 28. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A, Gerich J. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1909–1914. <https://doi.org/10.2337/dc06-0438>.
 29. Festa A, D'Agostino R Jr, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*. 2004;53(6):1549–1555. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1549>.
 30. Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Старшинова АА. Предиабет – актуальная медико-социальная проблема современности. *Эффективная фармако-терапия*. 2023;19(12):42–50. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>.
 - Biryukova EV, Shinkin MV, Starshinova AA. Prediabetes is an urgent medical and social problem of our time. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(12):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>.
 31. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
 - Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
 32. Дедов ИИ, Петеркова ВА. *Руководство по детской эндокринологии*. М.: Универсум Паблишинг; 2006. 595 с.
 33. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410–415. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824>.
 34. Айтбаев КА, Мамутова СК, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ, Кудайбергенова ЮО, Муркамилова ЖА, Юсупов ФА. Сахарный диабет 2 типа: роль эпигенетических модификаций в патофизиологии и перспективы использования эпигенетической терапии. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(5):184–203. Режим доступа: https://bulletennauki.ru/gallery/66_17.pdf.
 - Aitbaev K, Mamutova S, Murkamilov I, Fomin V, Kudaibergenova I, Murkamilova ZH, Yusupov F. Type 2 diabetes mellitus: The role of epigenetic modifications in pathophysiology and prospects for the use of epigenetic therapy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(5):184–203. (In Russ.) Available at: https://bulletennauki.ru/gallery/66_17.pdf.
 35. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999;26(4):771–789. [https://doi.org/10.1016/s0095-4543\(05\)70130-5](https://doi.org/10.1016/s0095-4543(05)70130-5).
 36. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–544. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537>.
 37. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>.
 38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
 39. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>.
 40. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285(16):2109–2113. <https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2109>.
 41. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S9–6S18. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72783-9](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72783-9).
 42. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2).
 43. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingyi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>.

44. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012;29(9):e279–e285. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x>.
45. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(5):2957–2960. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.060>.
46. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Кейян ВА, Родионова СВ, Ротин ДЛ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):59–65. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>.
47. Bakulin IG, Sandler YG, Vinnitskaya EV, Keiyan VA, Rodionova SV, Rotin DL. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>.
47. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321–328. <https://doi.org/10.1586/erc.11.15>.
48. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
49. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261–2269. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3361-2>.
50. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers*. 2019;11(9):1402. <https://doi.org/10.3390/cancers11091402>.
51. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A et al. Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098–1106. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv290>.
52. Colloca A, Donisi I, Anastasio C, Balestrieri ML, D'Onofrio N. Metabolic Alteration Bridging the Prediabetic State and Colorectal Cancer. *Cells*. 2024;13(8):663. <https://doi.org/10.3390/cells13080663>.
53. Zhang J, Zou S, Fang L. Metabolic reprogramming in colorectal cancer: regulatory networks and therapy. *Cell Biosci*. 2023;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-00977-w>.
54. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(3):226–234. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32814db856>.
55. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimios DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol*. 2010;12(4):e157–e180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234260/>.
56. Тюзиков ИА. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(2):5–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rwnfz>.
Tyuzikov IA. Metabolic syndrome and male infertility (review). *Andrology and Genital Surgery*. 2013;14(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rwnfz>.
57. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488–2493. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem139>.
58. Тюзиков ИА, Калининко СЮ, Vorslov LO, Tishova YuA. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;(2):68–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sjwgr>.
Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Male infertility and insulin resistance: are there any pathogenic links, and who, when and how must diagnose and treat them? *Experimental and Clinical Urology*. 2014;(2):68–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sjwgr>.
59. Андреева ЕН, Карпова ЕА, Деркач ДА, Веснина АФ, Пономарева ТА, Шмелева ОО. Влияние инсулина на функцию яичников. *Проблемы репродукции*. 2005;(4):27–34. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=133606>.
Andreeva EN, Karpova EA, Derkach DA, Vesnina AF, Ponomareva TA, Shmeleva OO. Influence of insulin on function of ovaries. *Reproduction problems*. 2005;(4):27–34. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=133606>.
60. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Синдром поликистозных яичников. М.: МИА; 2007. 361 с.
61. Манухин ИБ, Геворкян МА, Чагай НБ. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2005;11(2):27–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hskcar>.
Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. Androgens and insulin resistance (review of literature). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005;11(2):27–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hskcar>.
62. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniai M et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>.
63. Овсянникова ТВ, Демидова ИЮ, Глазкова ОИ. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 1998;(6):5–8. Режим доступа: https://rusmedserv.com/problreprod/1998g/6/article_640.html.
Ovsyannikova TV, Demidova IYu, Glazkova OI. Gonadotrophic function of insulin. Giperandrogeniya and giperinsulinemiya (review of literature). *Russian Journal of Human Reproduction*. 1998;(6):5–8. (In Russ.) Available at: https://rusmedserv.com/problreprod/1998g/6/article_640.html.
64. Мкртумян АМ, Чагай НБ. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью. *Проблемы репродукции*. 2005;(5):55–59. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=137961>.
Mkrtyumyan AM, Chagay NB. The relationship between ovarian hormones, fat mass and insulin resistance. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005;(5):55–59. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=137961>.
65. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, Hecht FM, Kristeller J, Maninger N et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):917–928. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.008>.
66. Дудинская ЕН, Браилова НВ, Стражеско ИД, Акашева ДУ, Ткачева ОН, Шестакова МВ. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014;17(2):35–41. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2014/2/031726-6130201426>.
Dudinskaya EN, Brailova NV, Strazhesko ID, Akasheva DU, Tkacheva ON, Shestakova MV. Role of insulin resistance in vascular aging processes (a review of literature). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2014/2/031726-6130201426>.
67. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66630-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66630-5).
68. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310–1317. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.060>.
69. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464–469. <https://doi.org/10.2337/dc07-1796>.
70. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf108>.
71. Makino N, Sasaki M, Maeda T, Timori K. Telomere biology in cardiovascular disease – role of insulin sensitivity in diabetic hearts. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(4):e128–e133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264070/>.
72. Демидова ТЮ, Плахотная ВМ. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и «окно возможностей» для их профилактики. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):6–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
Demidova TYu, Plakhotnyaya VM. Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(2):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
73. Jaquenod De Giusti C, Palomeque J, Mattiazzi A. Ca²⁺ mishandling and mitochondrial dysfunction: a converging road to prediabetic and diabetic cardiomyopathy. *Pflugers Arch*. 2022;474(1):33–61. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02650-y>.
74. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):392–403. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5).
75. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
76. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354(9179):617–621. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466661/>.
77. Sorokin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2626–2632. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2626>.
78. Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*. 2004;47(3):385–394. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1334-6>.

79. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(3):447–453. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.447>.
80. Barr ELM, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009;52(3):415–424. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1246-y>.
81. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2756–2761. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2756>.
82. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
83. Schneider AL, Kalyani RR, Golden S, Stearns SC, Wruck L, Yeh HC et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):772–779. <https://doi.org/10.2337/dc15-1335>.
84. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24(2):137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x>.
85. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999–2004. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1604–1606. <https://doi.org/10.2337/dc12-1102>.
86. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673–682. <https://doi.org/10.2215/CJN.07891109>.
87. van Bussel FC, Backes WH, van Veenendaal TM, Hofman PA, van Boxtel MP, Schram MT et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study. *Diabetes*. 2016;65(8):2404–2413. <https://doi.org/10.2337/db16-0128>.
88. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, Henry RMA, Schaper NC, Dagnelie PC et al. Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2535–2543. <https://doi.org/10.2337/dc18-1132>.
89. Erekat NS. Programmed Cell Death in Diabetic Nephropathy: A Review of Apoptosis, Autophagy, and Necroptosis. *Med Sci Monit*. 2022;28:e937766. <https://doi.org/10.12659/MSM.937766>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова

Написание текста – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова, Е.И. Фомина

Обзор литературы – Е.И. Фомина

Редактирование – Т.В. Адашева, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Адашева

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova

Text development – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova, Elizaveta I. Fomina

Literature review – Elizaveta I. Fomina

Editing – Tatiana V. Adasheva, Ekaterina E. Gubernatorova, Elena G. Lobanova

Approval of the final version of the article – Tatiana V. Adasheva

Информация об авторах:

Адашева Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; adashtv@mail.ru

Губернаторова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; creativeone@list.ru

Фомина Елизавета Игоревна, врач-терапевт участковый, Диагностический центр №5 с поликлиническим отделением; 127572, Россия, Москва, ул. Абрамцевская, д. 16, стр. 1; fomina.elizaveta.i@gmail.com

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1; e.g.lobanova@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Adasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUN-IMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; adashtv@mail.ru

Ekaterina E. Gubernatorova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; creativeone@list.ru

Elizaveta I. Fomina, Therapist, Diagnostic Center No. 5 with Polyclinic Department; 16, Bldg. 1, Abramtsevskaia St., Moscow, 127572, Russia; fomina.elizaveta.i@gmail.com

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru

Обучение и самоконтроль – ключ к достижению компенсации у пациентов с сахарным диабетом

М.Г. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сахарный диабет (СД) – одна из острейших проблем современной медицины. Его распространенность неуклонно увеличивается с каждым годом во всех возрастных группах. Диабет требует постоянной пожизненной терапии, успех которой невозможен без участия самого пациента, изменения его отношения к заболеванию, пищевого поведения, обучения и конечно, самоконтроля уровня гликемии. Терапевтическое обучение и самоконтроль – неотъемлемая часть лечения пациентов с СД. Внедрение в клиническую практику программ обучения позволяет не только добиться оптимального контроля заболевания, но и существенно снизить риск развития осложнений, увеличить продолжительность и качество жизни. Обучение необходимо всем пациентам с СД с момента постановки диагноза и на протяжении всего течения заболевания. При этом цели и методы обучения подбираются индивидуально в зависимости от возраста, типа диабета и состояния больного. Используются специально разработанные структурированные программы, разработанные с учетом особенностей различных групп пациентов. Одним из ключевых моментов обучения больных СД является самоконтроль, включающий регулярное исследование уровня гликемии, контроль кетонурии, анализ полученных результатов, умение корректировать терапию в зависимости от физической активности, режима питания и распорядка дня. Существуют различные средства самоконтроля глюкозы крови. В настоящее время в клиническую практику активно внедряются системы непрерывного суточного мониторирования и флеш-мониторинга глюкозы. Тем не менее применение глюкометров не теряет своей актуальности. Современные приборы обладают высокой точностью определения гликемии, большим объемом памяти. В последние годы появилась возможность использовать сопряженные с глюкометром мобильные приложения, позволяющие осуществлять удаленный контроль и онлайн-консультирование пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемия, самоконтроль, обучение, глюкометр

Для цитирования: Павлова МГ. Обучение и самоконтроль – ключ к достижению компенсации у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2025;19(16):142–147. <https://doi.org/10.21518/ms2025-408>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Training and self-monitoring: A key to achieving optimal glycemic compensation in patients with diabetes

Maria G. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>, mgp.doc@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most burning issues in modern medicine. Its prevalence shows a consistent upward trajectory across all age groups year after year. Patients with diabetes require ongoing lifelong therapy, which cannot be successful without patient's involvement, changes in their attitude toward the disease, eating behaviour, training, and, last but not least, self-monitoring of blood glucose level. Therapeutic training and self-monitoring are an integral part of diabetes management. Introducing training programs into clinical practice not only helps achieve optimal disease control but also significantly mitigates the risk of complications and improves life expectancy and quality of life. Training is necessary for all patients with diabetes from the time of diagnosis and throughout the disease course. The goals and methods of training are selected on case-by-case basis according to the patient's age, diabetes type, and health condition. Purpose-built structured programs tailored to the specific needs of different patient groups are used. Self-monitoring that includes regular measuring of blood sugar levels using a glycemic reader, monitoring of urine ketones, analysing of reader results, and ability to adjust therapy based on physical activity, diet, and daily routine is one of the key aspects of training of patients with diabetes. There are many different devices to self-monitor blood sugar levels. Flash glucose monitors and continuous (24-hours) glucose monitors are beginning to be actively used in the clinical practice. Nevertheless, glycemic readers continue to be widely used and appear still relevant today. Modern devices offer high-accuracy blood glucose measurement and large memory capacity. Recently, it has become possible to use mobile apps paired with glycemic readers enabling remote monitoring and online patient consultations.

Keywords: diabetes, glycemia, self-monitoring, training, glucometer

For citation: Pavlova MG. Training and self-monitoring: A key to achieving optimal glycemic compensation in patients with diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):142–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-408>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) был и остается одной из острейших проблем современной медицины. Распространенность его с каждым годом неуклонно растет. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) в 2024 г. в мире насчитывалось 588,7 млн человек с СД¹. В Российской Федерации на 01.01.2025 зарегистрировано 5 463 982 человека с СД, что составляет 3,5% населения. Однако реальное число больных значительно выше – не менее 11 млн человек (около 7% населения), поскольку, к сожалению, более 50% пациентов не подозревают о наличии у них нарушений углеводного обмена и не получают необходимого лечения [1–3].

СД, как и большинство хронических заболеваний, требует постоянной пожизненной терапии. Успех подобного лечения во многом зависит от того, насколько пациент осведомлен о своем заболевании и обучен постоянному контролю над ним. В свою очередь, медицинские работники должны активно включаться в процесс обучения больных, что особенно важно на ранних этапах лечения, вскоре после постановки диагноза.

Еще 100 лет назад, в 20-е гг. прошлого века, пионеры диабетологии, такие как Элиот Джослин (США), Роберт Лоуренс (Великобритания) и Эрнесто Рома (Португалия), активно пропагандировали обучение пациентов. Это позволяло существенно снизить частоту острых осложнений СД. Впоследствии была доказана роль хорошей компенсации диабета в профилактике поздних осложнений. Именно Элиоту Джослину принадлежит знаменитая фраза, которая не потеряла актуальности и по сей день: «Обучение – это не просто компонент лечения сахарного диабета, это и есть само лечение!» Добиться максимального умения контролировать СД, правильно и своевременно решать различные жизненные проблемы можно только при хорошей осведомленности пациента обо всех аспектах своего заболевания [4–6].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Во всем мире созданы и активно функционируют школы для пациентов с различными хроническими заболеваниями, таким как бронхиальная астма, гипертония, гепатит. Однако обучение лиц с СД стало первым примером всестороннего и комплексного подхода к лечению. Цель обучения – не просто обеспечить больного необходимой информацией, а постепенно и последовательно изменить его представления о собственном заболевании, развить умение и желание самостоятельно управлять им.

С конца XX в. в России начала развиваться собственная школа терапевтического обучения больных СД. Были созданы различные программы как для пациентов, так и для специалистов, проводящих занятия. Данные программы доказали свою долгосрочную эффективность, что подтверждается улучшением показателей компенсации

углеводного обмена, снижением частоты осложнений и числа госпитализаций [7].

Обучающие мероприятия следует проводить со всеми пациентами с СД с момента постановки диагноза и продолжать протяжении всего течения заболевания. Однако цели, задачи и методы обучения необходимо подбирать индивидуально в зависимости от возраста, типа диабета и состояния пациента. Для обучения необходимо использовать структурированные программы, разработанные с учетом особенностей конкретных групп пациентов: лиц с СД 1-го типа; больных СД 2-го типа, получающих и не получающих инсулинотерапию; детей с СД и их родителей; пациентов, использующих инсулиновые помпы; беременных женщин с СД.

Процесс обучения может быть групповым или индивидуальным. Преимуществами групповой формы являются возможность обмена опытом между пациентами, поддержка со стороны обучающего персонала и участников группы, создание атмосферы, способствующей лучшей адаптации человека к своему состоянию. В группе у больных уменьшается чувство одиночества, ощущение собственной неполноценности, улучшается психоэмоциональный фон, что положительно влияет на восприятие информации. Оптимальная численность групп различается в зависимости от типа СД. При СД 1-го типа рекомендуется включать в группу 8–10 человек, а при СД 2-го типа – 5–7 человек. Группы формируются без учета пола, возраста и уровня образования. Разнородность состава способствует обмену опытом и созданию атмосферы взаимной поддержки внутри группы. Все это положительно сказывается на эффективности обучения.

Индивидуальное обучение предпочтительно для детей, беременных женщин, а также для взрослых с впервые выявленным СД, выраженными осложнениями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями или значительными умственными и физическими ограничениями. Пациентов с впервые выявленным СД необходимо обеспечить минимальным объемом знаний, позволяющим в домашних условиях осуществлять самоконтроль, вводить инсулин, купировать гипогликемию и придерживаться необходимой диеты. Предоставление более подробной информации на данном этапе нецелесообразно из-за сниженной способности к восприятию. Повторное обучение имеет смысл проводить через 2–4 мес. в группе, когда больные будут психологически готовы к усвоению информации о СД в полном объеме [1, 4, 8, 9].

Широкое внедрение в нашу жизнь цифровых технологий дало толчок к созданию различных дистанционных форм обучения, мобильных приложений, интернет-порталов. Это позволяет повысить эффективность и доступность обучения для самых разных категорий пациентов [7, 10, 11].

Особого внимания требуют пожилые пациенты с СД. С клинической точки зрения это весьма гетерогенная группа, куда входят как функционально независимые лица, как правило, работающие, когнитивно сохранные, с небольшим количеством осложнений, так и пациенты, неспособные к самообслуживанию, с множественными осложнениями

¹ IDF Diabetes Atlas 2025. 11th ed. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.

и гериатрическими синдромами. В случае коморбидных, функционально зависимых и очень пожилых пациентов к процессу обучения целесообразно привлекать их родственников или лиц, осуществляющих уход [12].

Эффективность обучения и, соответственно, лечения напрямую зависит от формирования у пациента мотивации, т. е. осознанного стремления обучаться и выполнять необходимые действия. В этом процессе очень важна роль «обучателя» – врача или медицинской сестры, которые проводят занятия. Рекомендации в форме жесткого ограничения или запрета, как правило, воспринимаются пациентами крайне негативно и редко выполняются. Наиболее эффективен совместный поиск путей, ведущих к максимальной независимости от болезни и позволяющих при этом поддерживать хороший уровень компенсации и качества жизни [4, 8].

САМОКОНТРОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Одним из ключевых моментов обучения больных СД является самоконтроль. Это понятие включает такие аспекты, как регулярное исследование уровня гликемии, контроль кетонурии, анализ полученных результатов, умение корректировать терапию в зависимости от физической активности, режима питания и распорядка дня. В более узком смысле под самоконтролем понимают регулярный анализ крови на содержание глюкозы.

В то же время самоконтроль сам по себе не приводит к хорошей компенсации. Нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда пациент методично, изо дня в день измеряет гликемию, убеждается в высоких цифрах сахара, но не предпринимает в связи с этим никаких действий. Для осуществления самоконтроля необходимо получение определенных навыков и рекомендаций по методике проведения исследования, анализу результатов, адекватной коррекции питания и терапии, а также правильному купированию гипогликемии² [4, 9].

Для самоконтроля уровня глюкозы в крови пациенты могут использовать портативные приборы, называемые глюкометрами. Существует множество различных моделей: от самых простых, способных запомнить только последнее измерение, до приборов с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии или с функцией беспроводной передачи данных врачу или родственникам для дистанционного наблюдения за пациентом.

Главной задачей при определении уровня глюкозы является получение точного результата. По клинической и аналитической точности индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Глюкометр считается точным, если 95% полученных с его помощью результатов укладываются в приведенный ниже диапазон отклонений от эталонного анализатора:

- $\pm 15\%$ при уровне гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л,
- $\pm 0,8$ ммоль/л при уровне гликемии $< 5,6$ ммоль/л.

² ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: https://rosstandarts.ru/file/gost/11/100/gost_r_iso_15197-2015.pdf.

99% результатов должны быть в пределах зон А и В консенсусной сетки ошибок Паркс³ [1, 13].

Помимо индивидуальных глюкометров, существуют аппараты для профессионального применения, рекомендованные к использованию в лечебно-профилактических учреждениях. Госпитальный глюкометр необходимо дезинфицировать после каждого измерения глюкозы. Используемые для этого средства должны не только обладать антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активностью, но и не нарушать функциональные свойства самого прибора [1].

В настоящее время пациенты с СД (в первую очередь 1-го типа) все чаще используют системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Данные приборы измеряют уровень глюкозы в интерстициальной жидкости в непрерывном режиме с помощью специальных подкожных сенсоров с частотой 1–5 мин. Следует помнить, что концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости отличается от таковой в капиллярной крови. Задержка в среднем составляет около 10 мин, но может достигать и до 20 мин. При отсутствии колебаний гликемии показания НМГ будут близки к уровню глюкозы в капиллярной крови. Но в случае быстрого повышения или снижения уровня гликемии результат измерения НМГ будет отставать [13].

Доступно несколько вариантов подобных систем. Первые способны отражать уровень глюкозы в режиме реального времени, показывать тенденции ее изменения, а также вариабельность гликемии за прошедшее время. Некоторые модели способны передавать данные на смартфон, в дальнейшем эта информация может быть использована для консультации или удаленного мониторинга. Другие НМГ не отображают уровень глюкозы автоматически. Для этого требуется специальный сканер или смартфон со специальным установленным приложением (флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ)). ФМГ также способны предоставлять информацию о текущей гликемии, тенденциях ее изменения, а также графики за прошедшее время. Существуют также комбинированные варианты или ФМГ второго поколения, способные мониторить глюкозу в реальном времени и автоматически отображать данные на смартфоне пациента [1, 13, 14].

Вместе с тем использование НМГ не является абсолютной альтернативой глюкометру. Чаще всего система НМГ требует калибровки, которая проводится по уровню глюкозы крови. Возможны технические неполадки, потеря связи с прибором. Кроме того, многие пациенты используют НМГ эпизодически, несколько раз в год, а в остальное время продолжают проводить «традиционный» самоконтроль глюкометром. Встречаются случаи индивидуальной непереносимости НМГ, кожных реакций в месте установки сенсора и т. п. Поэтому глюкометр продолжает оставаться обязательным и необходимым инструментом для всех пациентов с СД [15–17].

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One, ООО «Асцензия Диабетическая продукция») полностью соответствует требованиям стандартов и демонстрирует высокую точность в лабораторных и клинических условиях.

³ Там же.

Его точность показана даже при более жестком диапазоне отклонений, чем требует ISO 15197:2013: 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$. 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в зону А консенсусной сетки ошибок⁴ [18].

Функция «Умная подсветка» (Smartlight) предоставляет пациенту мгновенную обратную связь. Подсветка работает по принципу светофора: зеленый цвет – уровень глюкозы в пределах цели, красный – гипогликемия и желтый – выше целевого диапазона.

В отличие от многих других приборов, глюкометр Контур Плюс Уан позволяет дополнительно в течение 60 сек нанести кровь на ту же тест-полоску, если первой капли оказалось недостаточно (технология «Второй шанс», Second-Chance).

Приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes) пациент устанавливает на смартфон. Оно позволяет детализировать данные о глюкозе в крови с помощью электронного дневника, куда автоматически передаются результаты измерений. К результатам измерений пациент может добавлять количество хлебных единиц, время приема сахароснижающих препаратов или дозу инсулина, сведения о физической активности и даже фотографии и голосовые сообщения. Приложение напоминает о запланированном измерении глюкозы, оповещает о гипогликемии, предлагает необходимые действия и отправляет сообщение близким, родственникам или другим занесенным в память «экстренным контактам». Возможность удаленного просмотра результатов измерений особенно важна для родителей пациентов с СД 1-го типа, которые хотят внимательнее следить за здоровьем своего ребенка [16].

Также приложение предоставляет возможность сформировать отчет по показателям самоконтроля за день, неделю или несколько месяцев. Структурированные отчеты можно распечатать или отправить на электронную почту лечащему врачу. Это способствует более продуктивному обсуждению с пациентами во время приема, помогает им лучше понять свое состояние, облегчает принятие решений по самостоятельной коррекции питания и дозировок сахароснижающих препаратов.

Приложение Контур Диабитис выявляет тенденции изменений уровня глюкозы в крови и уведомляет о возможных причинах гипо- или гипергликемии, что дает возможность пациентам принимать более осознанные решения в отношении питания, физических нагрузок и других аспектов образа жизни⁵ [16].

Очень важно, чтобы глюкометр был не только «умным» и точным, но еще и достаточно простым в использовании. В этом отношении Контур Плюс Уан получил высокую оценку от пациентов [18]. Даже те, кто только столкнулся с диабетом и ранее не имел опыта самоконтроля, легко понимали инструкцию и проводили измерения.

Следует помнить, что точность измерения гликемии зависит не только от самого глюкометра и вида тест-полосок,

но и условий их хранения, срока годности, а также навыков больного и ряда других факторов. Например, изменение гематокрита на 10% приведет к расхождению результатов с лабораторией на 4–30%. При анемии результаты завышаются, а при полицитемии занижаются. Наиболее значительное завышение результатов наблюдается при гематокрите ниже 35%, что нередко встречается при хронической почечной недостаточности. Глюкометр Контур Плюс Уан способен давать достоверные показатели уровня гликемии в диапазоне гематокрита от 0 до 70% [19].

Технические ошибки при проведении теста также могут существенно влиять на точность получаемых результатов:

Использование спирта может изменить результат анализа. Вполне достаточно вымыть руки теплой водой с мылом и вытереть насухо (перед исследованием кожа должна быть совершенно сухой).

■ Неправильное хранение тест-полосок (например, при слишком высокой или слишком низкой температуре), а также использование полосок с истекшим сроком годности.

■ Механическое повреждение прибора.

■ Температура, при которой проводится измерение, также может влиять на точность измерения [20].

Частота определения гликемии зависит от типа СД, вида сахароснижающей терапии, а также возрастных и психологических особенностей пациента. Для больных, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, оптимальным является ежедневный контроль уровня глюкозы не менее 4 раз в сутки (перед основными приемами пищи и на ночь). 1–2 раза в неделю (а при подборе инсулинотерапии – чаще) необходимо измерять уровень глюкозы через 1,5–2 ч после еды (постприандально). Более частый контроль гликемии требуется во время интеркуррентного заболевания, при беременности, занятиях спортом и любом изменении самочувствия больного (немедленно в любое время при подозрении на гипогликемию). Для исключения ночной гипогликемии рекомендуется периодически контролировать глюкозу в период с двух до трех часов ночи [1, 17, 21]. В современных условиях еще более актуально звучат слова Элиота Джослина: «Инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроль». Многочисленные исследования показали, что пациенты, проводящие частый контроль глюкозы, имеют лучшие показатели компенсации и более низкий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [6, 9].

Пациентам с СД 2-го типа, получающим таблетированные сахароснижающие препараты или традиционную инсулинотерапию, рекомендуется проводить измерения 1–2 раза в сутки в разное время, а также один гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю. Уменьшение частоты самоконтроля возможно только при использовании препаратов с низким риском гипогликемии [1, 17, 21]. Принципиально неверно исследовать глюкозу только натощак или только перед сном, т. к. это не позволяет адекватно оценить состояние углеводного обмена в течение суток.

Всем пациентам необходимо вести дневник самоконтроля – бумажный или электронный, в том числе

⁴ Contour Diabetes App 2.0. My Patterns Quick Reference Guide. July 2017. App Release 1.9.63. Ascensia Diabetes Care. Available at: <https://th.diabetes.ascensia.com/en-gb/products/contour-diabetes-app/>. Приложение Контур Диабитис. Режим доступа: <https://diabetes.ascensia.com.ru/products/contour-diabetes/?ysclid=mg6hif1wat13377411>.

⁵ Там же.

с помощью приложений к глюкометру, например, приложения Контур Диабитис. Для лиц с избыточной массой тела целесообразно также вести дневник питания, отражающий характер пищи, ее объем и время приема [16].

Помимо измерения уровня глюкозы, всем пациентам с СД необходимо раз в 3 мес. исследовать HbA_{1c}, уровень которого позволяет оценивать долговременную компенсацию углеводного обмена. Практическая значимость его определения остается высокой, даже если пациент измеряет концентрацию глюкозы несколько раз в сутки. По результатам исследования HbA_{1c} врач может оценить качество и технику домашнего самоконтроля, особенно при явном несоответствии между показателями гликемии и уровнем HbA_{1c}. Уровень HbA_{1c} может оказаться заниженным при наличии у пациента анемии или возникновении частых гипогликемических состояний.

Самоконтроль кетонурии должен проводиться при уровне гликемии выше 14 ммоль/л в течение суток, повышении температуры, тошноте и рвоте, а также перед усиленной физической нагрузкой. Это позволяет предотвращать развитие кетоацидоза [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическое обучение и самоконтроль – неотъемлемая часть лечения пациентов с СД. Клинический опыт и результаты многочисленных исследований убедительно показывают, что внедрение в широкую практику программ обучения позволяет не только достичь оптимального контроля углеводного обмена, но и существенно снизить риск развития осложнений диабета, а также повысить продолжительность и качество жизни пациентов. Однако эффективность этих программ во многом зависит от регулярного самоконтроля гликемии, который становится возможным благодаря использованию современных глюкометров, таких как Контур Плюс Уан.

Недаром СД без обучения и самоконтроля нередко сравнивают с морским путешествием без компаса. А кому бы пришло в голову отправиться в открытое море на корабле, не захватив с собой компас?

Поступила / Received 30.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2025

Принята в печать / Accepted 22.09.2025

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сухарева ОЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 12-й выпуск. М.: 2025. 247 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Кутакова ДВ, Мокрышева НГ. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, Токмакова АЮ. *Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом*. М.: Реафарм; 2004. 200 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pwfbid>.
- Суркова ЕВ, Глинкина ИВ, Гурова ОЮ, Мамлеева ДВ, Галстян ГР. История обучения пациентов с хроническими терапевтическими заболеваниями (на примере сахарного диабета): от идеи до полноценного направления современной медицины. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):86–93. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203139>.
Surkova EV, Glinkina IV, Gurova OYu, Mamleeva DV, Galstyan GR. History of patient education for chronic diseases (with diabetes mellitus as an example): from an idea to the branch of modern medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(1):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203139>.
- Joslin EP. The routine treatment of diabetes with insulin. *JAMA*. 1923;80(22):1581–1583. <https://doi.org/10.1001/jama.1923.02640490001001>.
- Одарченко АС, Савицкая ДЮ, Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Мельникова ОГ, Шестакова МВ. «И снова в школу» – программы обучения больных с сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):26–37. <https://doi.org/10.14341/DM13251>.
Odarchenko AS, Savitskaya DY, Philippov Yul, Ibragimova LI, Melnikova OG, Shestakova MV. "Back to school again" – education programs for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):26–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13251>.
- Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Мотовилин ОГ, Мельникова ОГ, Шишкова ЮА. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46–52. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
Mayorov AYU, Surkova EV, Motovilov OG, Melnikova OG, Shishkova YuA. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
- Павлова МГ. Обучение и самоконтроль в терапии сахарного диабета. *Фарматека*. 2007;(3):78–82. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6782>.
Pavlova MG. Education and self-control in the treatment of diabetes mellitus. *Pharmateka*. 2007;(3):78–82. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6782>.
- Woolley AK, Hadjiconstantinou M, Davies M, Khunti K, Seidu S. Online patient education interventions in type 2 diabetes or cardiovascular disease: A systematic review of systematic reviews. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.011>.
- Леванов ВМ, Занозина ОВ. Опыт дистанционного преподавания эндокринологии с использованием телемедицинских технологий. *Сахарный диабет*. 2007;10(3):62–65. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6001>.
Levanov VM, Zanozina OV. Experience of distance teaching of endocrinology using telemedicine technologies. *Diabetes Mellitus*. 2007;10(3):62–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6001>.
- Балашова АВ, Глинкина ИВ, Павлова МГ, Одерий АВ, Фадеев ВВ. Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(10):22–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-22-32>.
Balashova AV, Glinkina IV, Pavlova MG, Oderiy AV, Fadeev VV. Special considerations in the therapeutic education of elderly with diabetes mellitus type 2. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):22–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-22-32>.
- Момыналиев КТ, Прокопьев МВ, Иванов ИВ. Обзор современных датчиков для непрерывного мониторингирования уровня глюкозы. *Сахарный диабет*. 2023;26(6):575–584. <https://doi.org/10.14341/DM13043>.
Momyinaliev KT, Prokopiev MV, Ivanov IV. Overview of modern sensors for continuous glucose monitoring. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):575–584. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13043>.
- Chen C, Zhao XL, Li ZH, Zhu ZG, Qian SH, Flewitt AJ. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors*. 2017;17(1):182. <https://doi.org/10.3390/s17010182>.
- Суплотова ЛА, Алиева ОО. Эволюция технологии самоконтроля гликемии. *Сахарный диабет*. 2023;26(6):566–574. <https://doi.org/10.14341/DM13063>.
Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):566–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13063>.

16. Витебская АВ, Красновидова АЕ, Римская АМ. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;16(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
Vitebskaya AV, Krasnovidova AE, Rimsкая AM. Factors Affecting the Choice and Usage of Glucometers in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
17. Бирюкова ЕВ. Важность самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета в условиях современности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(6):10–16. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.6.00075>.
Biryukova EV. Importance of blood glucose self-monitoring in treatment of diabetes mellitus in the modern world. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(6):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.6.00075>.
18. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
19. Baumstark A, Pleus S, Schmidt C, Link M, Haug C, Freckmann G. Lot-to-Lot Variability of Test Strips and Accuracy Assessment of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1076–1086. <https://doi.org/10.1177/193229681200600511>.
20. Бирюкова ЕВ. Самоконтроль гликемии: срок годности тест-полосок имеет значение. *Фарматека*. 2017;(5):21–27. Режим доступа: <https://new.pharmateca.ru/articles/Samokontrol-glikemii-srok-godnosti-test-polosok-imeet-znachenie.html>.
Biryukova EV. Self-monitoring of glycemia: the expiration date of test strips matters. *Farmateka*. 2017;(5):21–27. (In Russ.) Available at: <https://new.pharmateca.ru/articles/Samokontrol-glikemii-srok-godnosti-test-polosok-imeet-znachenie.html>.
21. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Briggs Early et al. Diabetes Advocacy: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S335–S336. <https://doi.org/10.2337/dc25-S017>.

Информация об авторе:

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mgp.doc@yandex.ru

Information about the author:

Maria G. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mgp.doc@yandex.ru

Синдром падений у пожилых пациентов с сахарным диабетом: факторы риска, клиническая значимость, профилактика

А.П. Галкина, <https://orcid.org/0009-0008-0209-9979>, anyagalkina01@mail.ru

И.В. Глинкина✉, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Е.В. Суркова, <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>, elenasurkova@mail.ru

Е.В. Колоколова, <https://orcid.org/0000-0001-6328-5697>, Ekaterina_Vladimirovna_K@rambler.ru

В.В. Фадеев, <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>, walfad@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Количество больных сахарным диабетом (СД) продолжает неуклонно увеличиваться, особенно за счет пациентов с СД 2-го типа. Это связано не только с малоподвижным образом жизни, несбалансированным питанием и развитием висцерального ожирения, но в том числе и с увеличением продолжительности жизни, что приводит к росту распространенности СД среди лиц пожилого и старческого возраста. Пожилые пациенты – это неоднородная группа, различающаяся по числу сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов (ГС), уровню функциональной активности и сохранности когнитивных функций. Помимо более высокой распространенности хронических осложнений СД, что наряду с коморбидностью является причиной полипрагмазии, пожилые пациенты с СД имеют более высокий риск гипогликемических событий и развития саркопении и старческой астении. Одним из ГС, течение которого осложняется при СД, является синдром падений. К факторам, повышающим риск падений у пожилых пациентов, относят поведенческие, средовые, социально-экономические и биологические, которые включают как физиологические, так и патологические состояния. Синдром падений – это наиболее частая причина травм среди пациентов пожилого и старшего возраста, что потенциально снижает качество их жизни и ее продолжительность. Однако этому состоянию не уделяется достаточного внимания как пациентами, так и медицинскими работниками. Следовательно, при выборе тактики ведения пациентов пожилого возраста необходимо проводить комплексную гериатрическую оценку пациентов для выявления факторов, повышающих риск падений. В настоящем обзоре представлены факторы риска, возможности диагностики и профилактики падений у пациентов с СД пожилого и старшего возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, падения, гериатрические синдромы, пожилой возраст, гипогликемия, саркопения, полипрагмазия

Для цитирования: Галкина АП, Глинкина ИВ, Суркова ЕВ, Колоколова ЕВ, Фадеев ВВ. Синдром падений у пожилых пациентов с сахарным диабетом: факторы риска, клиническая значимость, профилактика. *Медицинский совет*. 2025;19(16):148–160. <https://doi.org/10.21518/ms2025-388>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Falls syndrome in elderly patients with diabetes mellitus: Risk factors, clinical significance, prevention

Anna P. Galkina, <https://orcid.org/0009-0008-0209-9979>, anyagalkina01@mail.ru

Irina V. Glinkina✉, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Elena V. Surkova, <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>, elenasurkova@mail.ru

Ekaterina V. Kolokolova, <https://orcid.org/0000-0001-6328-5697>, Ekaterina_Vladimirovna_K@rambler.ru

Valentin V. Fadeev, <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>, walfad@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Abstract

The number of patients with diabetes mellitus (DM) continues to increase steadily, particularly due to the rise in type 2 DM cases. This is associated not only with sedentary lifestyles, unbalanced diets, and the development of visceral obesity but also, significantly, with increased life expectancy, leading to a higher prevalence of DM among the elderly populations. Elderly patients constitute a heterogeneous group with numerous comorbidities and geriatric syndromes (GS), varying in levels of functional activity and cognitive function preservation. Besides a higher prevalence of chronic DM complications, which, alongside comorbidity, leads to polypharmacy, elderly DM patients face an increased risk of hypoglycemic events and the development of sarcopenia and frailty. One GS whose course is complicated by the presence of DM is fall syndrome. Factors increasing the risk of falls in elderly patients include behavioral, environmental, socioeconomic, and biological factors, encompassing both physiological and pathological conditions. Fall syndrome is the most common cause of injury among elderly and advanced-age

patients, potentially reducing their quality of life and lifespan. However, this condition receives insufficient attention from both patients and healthcare providers. Consequently, when choosing management strategies for elderly patients, endocrinologists need to conduct a comprehensive geriatric assessment to identify factors increasing fall risk. This review presents the risk factors, diagnostic possibilities, and prevention strategies for falls in elderly patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, falls, geriatric syndromes, elderly patient, hypoglycemia, sarcopenia, polypharmacy

For citation: Galkina AP, Glinkina IV, Surkova EV, Kolokolova EV, Fadeev VV. Falls syndrome in elderly patients with diabetes mellitus: Risk factors, clinical significance, prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):148–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-388>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к категории заболеваний с неуклонными темпами роста распространенности и представляет собой угрозу здоровью населения. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 589 млн (IDF atlas 2025) [1]. В Российской Федерации (РФ) по данным Федерального регистра СД (ФРСД) общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете на 23.02.2025 г., составила 5 495 260 (3,76% населения РФ), из них СД1 – 5,46% (300 тыс.), СД2 – 92,35% (5,074 млн), другие типы СД – 2,19% (120 тыс.)¹. При этом продолжается рост заболеваемости СД – с 2000 г. численность пациентов увеличилась более чем в 2 раза, что во многом обусловлено «старением населения» [2]. Лицами пожилого возраста в РФ считаются граждане 60–74 лет, лицами старшего возраста – граждане старше 75 лет². Согласно данным ФРСД на 01.01.2021, общее количество пациентов старше 65 лет – 2,7 млн человек, что составляет 60,5% от общего количества пациентов с СД 2-го типа и 7,6% пациентов с СД 1-го типа. Общее количество пациентов старше 80 лет – 636,1 тыс., что составляет 14,3% от общего количества пациентов с СД 2-го типа и 1,0% пациентов с СД 1-го типа [3].

Особенностью лиц пожилого возраста является формирование гериатрических синдромов (ГС) – многофакторных возраст-ассоциированных клинических состояний, ухудшающих качество жизни, повышающих риск функциональных нарушений и неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) [4]. К ГС относятся старческая астения (СА), делирий, депрессия, саркопения, остеопороз, когнитивные нарушения (КН), падения, снижение мобильности, нарушение равновесия, головокружение, ортостатический синдром (ортостатическая гипотония, ортостатическая тахикардия с симптомами или без), сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), недержание мочи / кала, констипационный синдром, недостаточность питания (мальнутриция), дегидратация, хронический болевой синдром, полипрагмазия [4]. Течение некоторых ГС усугубляется наличием СД и его осложнений. Такие ГС, как СА, КН и синдром падений,

ассоциированы с развитием функциональной зависимости у пожилых пациентов, что оказывает влияние на выбор целей гликемического контроля [4, 5]; при этом необходимо избегать выраженных колебаний уровня глюкозы и обеспечить оптимальное качество жизни пациента. Таким образом, подход к лечению пожилого пациента должен быть комплексным и учитывать как медицинские аспекты, так и развившиеся ГС, а также социальные потребности. Какие особенности течения СД, клинические проявления и, соответственно, терапевтические мероприятия должны быть предусмотрены врачом с учетом пожилого возраста пациента? Ответ на этот вопрос попытались дать авторы этой статьи на примере такого ГС, как синдром падений.

Падение – это происшествие, при котором человек внезапно оказывается на земле или на другой низкой поверхности, за исключением случаев, являющихся следствием нанесенного удара, потери сознания, внезапного паралича или эпилептического припадка [6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По оценкам экспертов 33% лиц в возрасте 65 лет и старше имеют анамнез падений, при этом 50% из них падают более 1 раза в год [7]. Распространенность падений зависит от условий пребывания пожилого человека: она более чем в 10 раз выше у находящихся в домах престарелых и больницах, чем у проживающих дома [8]. У лиц 65 лет и старше падения являются наиболее частой причиной травм и ведущей причиной смерти вследствие травматических повреждений. Смертность, связанная с падениями, увеличивается с возрастом, составляя от 50 на 100 тыс человек в возрасте 65 лет, до 150 на 100 тыс человек в 75 лет и 5252 на 100 тыс человек в 85 лет [9]. Непреднамеренные повреждения являются 5-й причиной смерти у людей пожилого возраста после сердечно-сосудистых заболеваний, рака, инсульта и болезней легких, при этом падения являются причиной 2/3 этих смертельных травм. Несмертельные травмы и переломы существенно влияют на качество жизни, ее прогноз и автономность человека пожилого и старческого возраста. Наиболее частыми переломами вследствие падений являются переломы бедренной кости (2%), отрывка плечевой кости, кисти и таза (5%) [10]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа путем проведения поиска в базах данных PubMed, Cinahl, Web of Science, Scopus и Кокрановской библиотеки, включающих в себя

¹ Регистр эндокринопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. Режим доступа: <https://diaregistry.ru/?ysclid=ly1chvfx887543861>.

² Приказ Минздрава России от 20 декабря 2019 г. №1067н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "гериатрия", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 г. №38н». Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/13877>.

в общей сложности 40 778 пожилых людей с СД 2-го типа в возрасте от 60 до 101 года, риск падения у пожилых людей с СД 2-го типа на 63% выше по сравнению с риском у пожилых людей без СД 2-го типа (ОР 1,63; 95% ДИ 1,30–2,05). Общая вероятность падения у пожилых людей с СД 2-го типа выше на 59%, чем у пожилых людей без СД, а у пожилых людей с СД 2-го типа на инсулинотерапии вероятность падения выше на 162% [11].

ФАКТОРЫ РИСКА ПАДЕНИЙ

Падения в пожилом возрасте – многофакторный синдром, который складывается из сложного взаимодействия биологических, поведенческих, средовых и социально-экономических факторов риска (ФР).

Поведенческие ФР включают действия человека и ежедневный выбор в выполнении тех или иных действий, а также эмоции человека. К этой группе относятся нарушение режима приема лекарственных препаратов, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия. Эти ФР потенциально модифицируемы при применении стратегий, направленных на изменение поведения человека.

Средовые ФР отражают взаимодействие индивидуального физического состояния человека и среды обитания, включая небезопасный быт и внешнее пространство. Сами по себе эти ФР не приводят к падениям, но создают условия для их возникновения. К этой группе ФР можно отнести планировку жилого пространства, узкие ступеньки, скользкую поверхность пола, отсутствие поручней в санузле, загромождения пространства, препятствующие передвижению, недостаточное освещение в квартире или доме, проблемы с благоустройством городского пространства [12].

Социально-экономические ФР связаны с социальными условиями и экономическим статусом человека, его социальными взаимодействиями.

К биологическим (предрасполагающим) ФР падений для лиц общей популяции относят:

- физиологические возраст-ассоциированные изменения, такие как снижение зрения (возрастная макулодистрофия (ВМД), глаукома, катаракта) и слуха, неврологические нарушения (снижение тактильной, вибрационной и температурной чувствительности, увеличение неустойчивости при ходьбе и стоянии, нарушение моторного ответа с замедлением реакции, вестибулярные нарушения, нарушения равновесия, снижение когнитивных функций), снижение мышечной силы, снижение объема движений в суставах;

- патологические состояния, предрасполагающие к падениям, такие как заболевания нервной системы (деменция, инсульт и его последствия, транзиторная ишемическая атака, болезнь Паркинсона и паркинсонизм, делирий, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, головокружения, вестибулярные нарушения, эпилепсия), заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ортостатическая гипотония, нарушения сердечного ритма, заболевания клапанов сердца), постпрандиальные синкопальные состояния, деформации суставов [12].

Очевидно, что СД и его осложнения усугубляют имеющиеся ФР падений у лиц пожилого возраста. Также многие пожилые пациенты с СД имеют коморбидные заболевания и несколько ГС, вследствие чего им вынужденно, но не всегда обоснованно назначается большое количество медикаментов. По мнению D.S.H. Bell et al., использование лекарственных средств с риском возникновения гипогликемических событий (инсулина и препаратов сульфонилмочевины (ПСМ)) и прием антигипертензивных препаратов увеличивают частоту падений и переломов бедра у пациентов с СД 1-го типа и СД 2-го типа [13]. Средовые ФР, создающие условия для возникновения падений, усугубляются наличием осложнений СД: диабетической ретинопатией (ДР) и диабетической периферической нейропатией (ДПН), что повышает неустойчивость при ходьбе и, соответственно, риск падений. Биологические ФР падений в пожилом возрасте приобретают большее значение при наличии СД и его осложнений [14–17]. Такие патологические состояния, как саркопения и СА, ДПН, ДР и катаракта, ортостатическая гипотензия, возникающая не только при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, но и как проявление автономной (кардиоваскулярной) формы ДПН, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) и высокая вариабельность гликемии (ВГ), усугубляют имеющиеся возраст-ассоциированные биологические ФР и повышают риск падений у пожилых пациентов с СД [18]. Длительная гипергликемия и повышенное образование конечных продуктов гликирования изменяют микроархитектуру костной ткани и повышают хрупкость костей, что вкупе с возрастными остеопоротическими изменениями повышает риск падений и переломов у пожилых пациентов (рис. 1) [13].

САРКОПЕНИЯ И СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ

В 2010 г. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) опубликовала определение понятия «саркопения» с целью активного выявления людей с данным патологическим состоянием и ухода за ними. В начале 2018 г. рабочая группа провела повторное заседание (EWGSOP2), чтобы обновить первоначальное определение, отразить научные и клинические данные, накопленные за последнее десятилетие, повысить согласованность в планировании исследований, постановке клинических диагнозов и в оказании медицинской помощи людям с саркопенией. По мнению экспертов, главная характеристика саркопении – снижение мышечной силы, а низкая физическая работоспособность свидетельствует о тяжелой форме саркопении. В новых рекомендациях EWGSOP2 призывает медицинских работников, которые лечат пациентов с риском развития саркопении, предпринять действия, способствующие ее раннему выявлению и лечению [19]. Пациенты с СД 2-го типа демонстрируют более низкую мышечную работоспособность, мышечную силу и имеют более высокий риск развития саркопении по сравнению с пациентами без СД [20]. Потеря скелетной мышечной массы у пожилых лиц с СД зачастую

● **Рисунок 1.** Факторы риска падений
● **Figure 1.** Fall risk factors



Примечание. ВМД* – возрастная макулодистрофия, ДР** – диабетическая ретинопатия, ДПН*** – диабетическая периферическая нейропатия.

развивается вследствие уменьшения физической активности и нарушения питания. Лица старшего возраста часто ведут малоподвижный образ жизни, а также по различным причинам (нарушение жевания, финансовые затруднения) отдают предпочтение более дешевой пище, имеющей избыток легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, обедненной сложными углеводами и белками [21]. В то же время саркопения сама по себе может являться причиной формирования и/или нарастания инсулинорезистентности. Уменьшение мышечной массы приводит к ухудшению гликемического контроля за счет снижения поглощения глюкозы мышцами, что приводит к повышению секреции инсулина, гиперинсулинемии и, как к следствию, – инсулинорезистентности [21]. Саркопения ассоциирована с усугублением СА у пожилых пациентов. Для изучения метаболических характеристик СА был проведен систематический обзор в общей сложности 25 исследований, опубликованных с 2013 по 2023 г., по результатам которого было выделено 2 основных клинических фенотипа этого симптомокомплекса: анорексичный фенотип истощения (АФ) и фенотип саркопенического ожирения (СО) [22]. АФ характеризуется низкой массой тела, повышенной распространенностью маркеров недостаточности питания (низкий уровень альбумина и холестерина, низкий уровень Hb и HbA1c в крови) и повышенным риском развития гипогликемии. В связи со значительной потерей веса при АФ снижается резистентность к инсулину,

что приводит к замедлению прогрессирования СД и снижению интенсивности сахароснижающей терапии. При фенотипе СО существенно снижается масса мышечной ткани, что приводит к ее замещению жировыми клетками [23]. Такие пациенты имеют избыточную массу тела, высокий уровень холестерина и HbA1c. Это приводит к нарастанию инсулинорезистентности и прогрессированию СД, что требует интенсификации терапии [22]. Таким образом, СА – это метаболически неоднородное состояние, по-разному влияющее на течение СД и требующее принятия соответствующих клинических решений. Вышеперечисленные изменения у пожилых пациентов с СД увеличивают риск падений и переломов нижних конечностей за счет прогрессирующей мышечной слабости, нарушения координации движений и неустойчивости при ходьбе [19, 20, 24]. Профилактика саркопении включает полноценное питание, физическую активность (в первую очередь упражнения на сопротивление), белковые добавки и прием витамина D [25].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Наличие ДПН естественным образом увеличивает риск падений среди пожилых людей [26]. По данным ФРСД на 01.01.2023, распространенность ДПН составляет 41,3 и 23,7% при СД 1-го типа и СД 2-го типа соответственно [27], что демонстрирует ее высокую

распространенность и потенциальный вклад в частоту падений. По данным M.S. Maurer и V. Rashedi [15, 28], изменения при ходьбе, связанные с периферическими сенсорными и моторными функциями, являются ФР падений у пожилых людей с СД. Определенную осторожность надо иметь в виду при назначении препаратов из группы «противосудорожные средства», часто используемых при болевой форме ДПН, например прегабалина и габапентина. Во всех контролируемых исследованиях частота отмены из-за нежелательных побочных реакций (НПР) составила 14% среди пациентов, получавших прегабалин, и 7% среди пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НПР, требовавшими прекращения лечения, были головокружение (4%) и сонливость (3%), в зависимости от их субъективной переносимости. Другие НПР, приводящие к отмене прегабалина: атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки, обычно не носят выраженного характера³. При назначении этих лекарственных средств пожилым пациентам с СД требуется повторная оценка риска падений после коррекции доз препаратов [12].

НАРУШЕНИЯ ЗРЕНИЯ

Одним из независимых ФР падений у пожилых людей является снижение остроты зрения, которое может быть как ассоциированным с СД, так и являться самостоятельной патологией. Многие заболевания глаз, такие как катаракта, возрастная макулярная дегенерация, глаукома и ангиопатии, широко распространены в пожилом возрасте. Возраст-ассоциированная потеря чувствительности к контрасту и глубине восприятия могут вызывать проблемы с сохранением равновесия. У пожилых пациентов с СД вероятность снижения зрения и слепоты в 1,5 раза выше, чем у лиц без СД того же возраста. Снижение остроты зрения при диабетическом поражении сетчатки происходит в результате 3 основных причин. Во-первых, одна из причин снижения центрального зрения – наличие диабетического макулярного отека (ДМО) или ишемии макулы, которые являются специфическими осложнениями ДР. Частота ДМО возрастает с увеличением тяжести ДР, достигая 70% при пролиферативной стадии [29]. Во-вторых, кровоизлияния (преретинальные или кровоизлияния в стекловидное тело), возникающие на стадии пролиферативной ДР, вызывают резкое ухудшение зрения. Ежегодно у 12–24 тыс. пациентов с СД в США снижается острота зрения из-за прогрессирования ДР. В-третьих, образование, разрастание и сокращение соединительной ткани ведет к тракционной отслойке сетчатки, что приводит к тяжелой и часто необратимой потере зрения. По данным ФРСД на 01.01.2023, частота ДР – 28,9 и 12,3% при СД1 и СД2 соответственно [27]. Часто люди с СД имеют нарушения зрения, обусловленные сопутствующей офтальмологической патологией: синдромом сухого глаза, катарактой, дегенерацией

желтого пятна и глаукомой [30]. Катаракта у пациентов с СД встречается чаще, чем у пациентов, не имеющих диагноза СД. Распространенность катаракты колеблется в пределах 29% у пациентов со стажем СД 10 лет и у 89% пациентов при длительности заболевания до 30 лет [31]. По другим данным катаракта встречается у 80% больных СД старше 40 лет⁴. Катаракта также ассоциирована с повышенным риском падений и травм, связанных с падениями. Оперативное лечение катаракты достоверно снижает риск падений и травм [32]. У пациентов, нарушения зрения которых требуют коррекции очками, при замене мультифокальных очков на однолинзовые происходит существенное снижение частоты падений, кто часто выходит из дома, и напротив – повышение числа падений у тех, кто редко находится вне дома. Смена привычной обстановки, замена очков или впервые выписанные очки могут повысить риск падений в первые недели использования [32].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одним из важных факторов, увеличивающих риск падений у пациентов с СД, является синкопальное состояние, причиной которого могут служить сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При анализе сопутствующих заболеваний у пожилых больных с СД выявлена высокая распространенность патологии сердечно-сосудистой системы (94,37%) и цереброваскулярной болезни (50,66%). Наличие СД 2-го типа достоверно повышает риск возникновения нефатальных инсультов в 2–6 раз. У пациентов с СД старше 40 лет ОНМК возникают в 1,5–2 раза чаще, чем у лиц без СД, причем среди заболевших со значительным перевесом преобладают женщины [33]. Последствия перенесенных ОНМК могут проявляться в виде стойких двигательных нарушений, несомненно повышающих риск падений у пожилых пациентов.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ

ВГ включает в себя сочетание выраженных гипергликемических и частых гипогликемических состояний у пациента с СД, что увеличивает частоту падения пожилых пациентов. Важно отметить, что как гипогликемия, так и гипергликемия во время пребывания в стационаре коррелируют с повышенным риском падений среди госпитализированных пациентов. Взаимосвязь ВГ и падений хорошо иллюстрирует ретроспективное когортное исследование общей продолжительностью 24 мес. с участием 57 411 госпитализированных пациентов. В качестве возможных ФР падений у госпитализированных пациентов оценивались наличие СД, инсулинотерапия или высокая ВГ [34]. Для проведения сравнительной ретроспективной оценки участники были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты, где регистрировались падения, 2-я группа, где падений не было. В группе с падениями определение уровня глюкозы было более частым (ОШ 3,45; ДИ 2,98–3,99; $p < 0,0001$);

³ Инструкция по применению лекарственного препарата прегабалин для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=78430737-2107-4371-b661-39b102a66a3b.

⁴ Бессмертный АМ. Имплантация интраокулярных линз у больных с диабетической катарактой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: Москва, 1990. (In Russ.) Режим доступа: <https://eyepress.ru/thesis/1-2-posleoperatsionnye-neinfektsionnye-vospalitelnye-oslozheniya-khirurgii-katarakty>.

значения глюкозы ниже 70 мг/дл и выше 200 мг/дл регистрировались чаще, а количество значений гликемии ниже 70 мг/дл и выше 200 мг/дл у одного и того же пациента было достоверно связано с падениями во время госпитализации (ОШ 1,01; ДИ 1,01–1,02; $p < 0,001$). Таким образом, высокая ВГ во время пребывания в стационаре коррелирует с повышенным риском падений среди госпитализированных пациентов. По данным итальянского исследования, проведенного A. Pansini et al., ВГ, в частности гипергликемия, тесно связана с ухудшением физических показателей у пожилых пациентов [35]. Также высокая ВГ ассоциирована с развитием синдрома СА у пожилых людей с СД [21]. Другим следствием недостаточного контроля уровня гликемии является снижение концентрации внимания и снижение физической активности. Об этом сообщалось в исследовании «случай-контроль», в котором участвовали пациенты с СД 1-го типа и СД 2-го типа в условиях нормо- и гипергликемии. При транзиторной гипергликемии среднее время реакции на невербальные стимулы, а также время, за которое было пройдено определенное расстояние во время тандемного теста ходьбы, были значительно хуже, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови [36].

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Особое внимание исследователей и клиницистов уделяется проблеме гипогликемии у пациентов с СД [37]. Гипогликемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, причиной возникновения синкопальных состояний, что повышает частоту падений и переломов среди пожилых пациентов, негативно влияет на когнитивные функции. В исследовании Y. Chiba et al. была четко продемонстрирована связь гипогликемии у пожилых пациентов с СД 2-го типа с падениями (2 или более раз в год) по сравнению с лицами без СД [38]. У пожилого человека с СД гипогликемическое состояние характеризуется нечеткой симптоматикой, а исход менее благоприятен, чем у молодых людей, больных СД [39]. Симптомы гипогликемии у пожилых могут развиваться при более низких концентрациях глюкозы в крови, чем у пациентов более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста на фоне гипогликемии чаще развиваются нейрогликопенические нарушения (спутанность сознания, делирий, головокружение, слабость и падения), чем адренергические (сердцебиение, дрожь, чувство голода). Эти симптомы могут быть ошибочно приняты за инсультоподобное состояние, при этом купирование их не происходит должным образом, не выявляются и не устраняются причины их возникновения [40]. Действие контринсулярных гормонов при гипогликемии отличается у пожилых людей с СД: при инсулин-индуцированной гипогликемии у пожилых людей с СД 2-го типа регистрировались более низкие уровни глюкагона и гормона роста, но более высокие уровни адреналина и кортизола при сравнении со здоровыми добровольцами того же возраста [41].

Обсуждая роль гипогликемии в риске падений, нельзя не учитывать фактора инсулинотерапии при СД 2-го типа. В соответствии с «Алгоритмами специализированной

медицинской помощи больным СД» при составлении плана терапии необходимо учитывать функциональный статус пожилых пациентов и наличие / отсутствие синдрома СА и деменции, которые позволяют выбирать менее жесткие целевые значения гликемии [5]. В настоящее время при СД 2-го типа используются различные режимы инсулинотерапии: терапия базальным инсулином в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) / агонистами рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), режим базал-плюс (Базал+), введение инсулина короткого / ультракороткого действия (ИКД / ИУКД) перед определенными приемами пищи, терапия готовыми смесями инсулина (ГСИ) и базис-болюсная инсулинотерапия (ББИТ). Инсулинотерапия является одним из наиболее эффективных методов лечения, однако, имеет и ряд недостатков, к которым относятся возможное увеличение массы тела, более частый мониторинг уровня глюкозы при некоторых режимах инсулинотерапии, повышенный риск гипогликемических событий, являющихся ФР падений [42–44]. Это подтверждается в исследовании R.K. Yau et al.: пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, имели значительно более высокий риск госпитализаций из-за падений, в отличие от тех, кто получал ПССП [45]. По мнению S. Volpato et al., наиболее высокая частота падений была у пожилых женщин с СД 2-го типа, получающих лечение инсулином (59%) [46]. При подборе терапии инсулином важен режим, характеристики и дозы препаратов, правила его введения. Терапия ГСИ, ББИТ, а также применение НПХ-инсулина в качестве базального инсулина ассоциированы с высокой частотой развития гипогликемических состояний [47, 48], при этом ББИТ требует более частого мониторинга уровня глюкозы. При ведении пациента с СД 2-го типа, имеющего эпизоды гипогликемических состояний, на режиме ББИТ или терапии ГСИ, необходимо рассмотреть вариант деинтенсификации инсулинотерапии путем снижения дозы, отмены или замены препаратов инсулина на современные неинсулиновые сахароснижающие препараты (идПП-4, арГПП-1, инГЛТ-2), имеющие преимущества по влиянию на АССЗ, избыточную массу тела, ХСН и хроническую болезнь почек, повышающие приверженность к терапии и предотвращающие развитие гипогликемических эпизодов [49–52].

ПОЛИПРАГМАЗИЯ

Пожилые пациенты часто имеют несколько сопутствующих заболеваний, которые требуют назначения медикаментозной терапии. Схема лечения пожилых пациентов с СД помимо сахароснижающей терапии предполагает добавление таких классов лекарственных препаратов, как антигипертензивные, гиполипидемические, антиагрегантные и ряд других. При этом часто используются многокомпонентные схемы терапии, что приводит к вынужденной полипрагмазии. Еще одной проблемой в лечении коморбидных пожилых пациентов является низкая комплаентность, одна из причин которой – необходимость приема препаратов несколько раз в день. Полипрагмазия – одномоментное назначение пациенту более 5 лекарственных препаратов для постоянного или более 10 для курсового лечения [53].

По результатам метаанализа, проведенного L. Pasina et al., увеличение количества лекарственных препаратов, которые назначались пациентам при выписке из стационара, коррелирует с низкой приверженностью лечению [54]. Полипрагмазия, вне зависимости от фармакологической группы применяемых препаратов, является независимым фактором риска падений среди пожилых пациентов [55]. В доказательство этого факта можно привести результаты продольного когортного исследования, проведенного в Англии. Целью работы являлась оценка взаимосвязи между полипрагмазией и частотой падений в национальной репрезентативной выборке людей старше 60 лет. По результатам проведенного исследования частота падений была на 21% выше у пациентов с полипрагмазией (принимавших ≥ 5 препаратов), чем у лиц без нее (IRR 1,21, 95% ДИ 1,11–1,31). При использовании в ходе исследования различных пороговых значений для определения полипрагмазии было обнаружено, что при пороговом значении ≥ 4 препаратов и его корректировки с учетом социально-демографических, медицинских факторов и образа жизни пациентов, частота падений была на 18% выше, чем у лиц без полипрагмазии (IRR 1,18, 95% ДИ 1,08–1,28). При использовании порогового значения ≥ 10 препаратов частота падений была на 50% выше по сравнению с пациентами без полипрагмазии (IRR 1,50, 95% ДИ 1,34–1,67) [56].

СТРАХ ПАДЕНИЙ

В заключение обсуждения ГС падений у пациентов с СД хочется напомнить, что кроме независимых от человека факторов, есть еще и те, на которые он может повлиять сам. Речь идет о поведенческих факторах. Одним из них является страх падений, определяющий качество жизни пожилых пациентов и их функциональные возможности. Этому вопросу врачи в своей практической работе, как правило, не уделяют должного внимания. Однако выявление страха падений и профилактическая работа с пациентом способны повысить функциональную активность и уменьшить риск возникновения падений. Около 70% людей незадолго до падения и до 40% из тех, у кого это не случалось, сообщали о наличии страха падения. Около 50% людей, испытывающих страх падения, ограничивают или полностью прекращают социальную и физическую активность [57]. Ограничение социальной активности ведет к прогрессированию КН, а снижение физической активности – к усугублению саркопении и нарушению координации движений, что может в свою очередь повышать риск падений. Существует тесная зависимость между страхом и нарушением постуральных реакций [58]. Примерно 2/3 людей испытывали страх после падения, и около половины в дальнейшем старались избегать активной деятельности в связи с боязнью упасть [59]. В своем исследовании D. Bruce et al., проводя оценку частоты падений среди пожилых лиц с СД 2-го типа, выявили больший страх падений у пациентов с СД 2-го типа (24,2%) по сравнению с лицами без СД (15,1%) ($p < 0,05$) и, как следствие, большее ограничение физической активности из-за страха падений у лиц с СД 2-го типа (14,0%) по сравнению с пожилыми без СД (4,8%) ($p = 0,006$). При этом была

выявлена отрицательная связь между ограничением физической активности из-за страха падений и частотой падений у лиц с СД 2-го типа [60].

Из представленных выше данных становится очевидным, что поведенческие, средовые и биологические ФР влияют на вероятность падений у пожилых людей с СД и представляют повышенную угрозу для жизни и здоровья. Первичные и повторные падения играют важную роль в прогрессировании основного заболевания, поскольку они снижают физическую активность и подвижность у пожилых людей.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ПАДЕНИЙ

С учетом актуальности проблемы падений у пожилых пациентов с СД большое значение имеет своевременное выявление пациентов с высоким риском или падениями в анамнезе в реальной клинической практике. Современные клинические рекомендации предлагают использование следующих инструментов: во-первых, необходимо проводить скрининг всех пожилых пациентов на наличие синдрома СА с использованием опросника «Возраст не помеха», который оценивает анамнез падений в течение последнего года [4]; во-вторых, проводить оценку риска падений по шкале Морсе для госпитализированных пациентов и использовать опросник для самооценки риска падений [12], которые включают 3 важных вопроса:

1. Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?
2. Чувствуете ли Вы неустойчивость, когда встаете или идете?
3. Бойтесь ли Вы падения? [61–63].

Отрицательные ответы на все 3 вопроса говорят о низком риске падений. Положительный ответ хотя бы на один из них свидетельствует о наличии риска падений и требует оценки походки. Для оценки походки и равновесия используется тест «Встань и иди» с регистрацией времени: если пациент имеет нарушения походки и/или равновесия, и/или выполняет тест более чем за 14 с, он будет отнесен в группу лиц с высоким риском падения; если же нарушения походки и равновесия отсутствуют, то пациент будет иметь низкий риск падений [12]. Еще один инструмент, направленный на определение риска падений, – скрининг гериатрического делирия с использованием шкалы спутанности сознания, поскольку развитие делирия значительно повышает риск падений [64]. По результатам проведенных тестов при выявлении групп высокого риска падений, необходимы наблюдение за этой категорией пожилых пациентов, организация ухода за ними и ежедневная оценка риска падений до перехода пациентов в группу низкого риска падений [12].

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ПАДЕНИЙ

После оценки риска падений врачу общей практики или эндокринологу необходимо составить индивидуальный план профилактики падений и дать рекомендации по модификации ФР [12].

Модификация среды

На риск падений пожилых людей влияют различные факторы обустройства быта. Оценка безопасности домашней обстановки наряду с изменениями поведения оказалась эффективными для снижения как количества падений, так и числа лиц с падениями [36]. Для снижения риска падений следует организовать безопасные бытовые условия: подбор удобной высоты мебели и обеспечение ее устойчивости, установка поручней, особенно в санузле, использование нескользящих напольных покрытий, подбор напольного атравматичного покрытия (например, ковролин), устранение порогов там, где это возможно, достаточное, но не слишком яркое освещение, контрастные маркировки на лестницах и ступенях, планирование городской инфраструктуры с учетом потребности пожилых людей (места для отдыха, дороги, тротуары, пандусы и т.д.) [32, 65–67].

Модификация образа жизни

Питание

Пожилых пациентов с СД необходимо консультировать по вопросам рационального питания, которое должно быть направлено как на поддержание уровня гликемии в пределах целевого диапазона, так и на достаточное потребление белка с пищей и жидкости для профилактики синдромов недостаточности питания (мальнутриции), саркопении и дегидратации [68, 69]. Таким пациентам рекомендовано увеличение потребления белка до 1,0–1,5 г/кг массы тела в сут. и нутриционная поддержка при необходимости с целью повышения мышечной массы [68, 70–78]. Однако необходимо помнить о пожилых пациентах с ХБП (СЗ–5 и АЗ), для которых потребление белка не должно превышать физиологическую норму (не более 0,8 г/кг массы тела в сут.). Для пожилых пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимо более высокое потребление белка (1,2–1,4 г/кг массы тела в сут.) [5]. При наличии избыточной массы тела и фенотипа «саркопенического ожирения» у пожилого пациента необходима разработка индивидуального плана питания, направленного на постепенное снижение веса преимущественно за счет жировой ткани, с привлечением смежных специалистов (диетолога, психолога).

Физическая активность

Общая продолжительность физической активности для пожилых людей должна быть не менее 150 мин в нед. [5]. Рекомендуемый комплекс упражнений должен, с одной стороны, учитывать физиологические особенности пожилых людей, сопутствующие заболевания и ГС, а с другой, оказывать влияние на снижение частоты падений среди этой когорты пациентов. Все необходимые упражнения можно разделить на 3 основные категории:

- упражнения на равновесие и баланс, выполнять которые рекомендуется как с опорой, так и без: приседания, ходьба назад, ходьба и развороты (движение «восьмеркой»), ходьба боком, стойка «одна нога перед другой», ходьба «одна нога перед другой», стойка на одной ноге, ходьба на пятках, ходьба на носках, ходьба назад «одна нога перед другой», ходьба по лестнице;
- силовые упражнения (на сопротивление), такие как упражнения с гантелями и с утяжелителями (с регулируе-

мым весом), направленные на профилактику потери мышечной ткани. Для снижения риска падений в первую очередь следует отдавать предпочтение упражнениям на нижнюю часть тела: укрепление бедер, икр и коленных суставов;

- общеукрепляющие упражнения: скандинавская ходьба, плавание, гимнастика, использование велотренажера⁵. В качестве аэробных нагрузок пожилым лицам рекомендуются регулярные прогулки по 30–60 мин ежедневно или через день [5], что для пациентов с СД 2-го типа не только является инструментом для уменьшения риска падений, но и вносит вклад в снижение массы тела.

Выполнение упражнений на поддержание баланса средней или высокой степени сложности и силовых тренировок с постепенным увеличением нагрузок доказанно снижают и число падений, и количество лиц с эпизодами падений [79]. Самыми эффективными программами по снижению частоты и риска падений являются многокомпонентные групповые программы (такие как FaME (Falls Management Exercise programme, иногда называемая PSI)) и многокомпонентные занятия на дому (например, Otago Exercise Programme (OEP) или LiFE (Lifestyle integrated Functional Exercise)) [32]. Вдобавок к этому значительно снижает риск падений гимнастика тай-чи, однако не в группах высокого риска [32]. Как групповые, так и индивидуальные программы упражнений должны быть адаптированы для конкретного пациента с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний и ГС. Нагрузки должны быть достаточно интенсивными, регулярными и долгосрочными, с постепенным их увеличением, чтобы улучшить мышечную силу и способность поддерживать равновесие, и длиться более 2 ч в неделю⁶ [79].

ПЕРЕСМОТР МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

Необходима коррекция медикаментозной терапии для минимизации полипрагмазии и исключения приема препаратов, повышающих риск падений. Препараты должны назначаться строго по показаниям. Следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям лекарственных средств, содержащих в своем составе несколько действующих веществ во избежание беспорядочного употребления лекарственных препаратов. При сахароснижающей терапии следует назначать препараты с доказанным профилем безопасности в отношении гипогликемических явлений. Необходимо учитывать, что часто у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной, вследствие кумулятивного эффекта препаратов, что увеличивает риск гипогликемий. В этом случае может быть проведен депрескребинг посредством уменьшения дозы, переводом на препарат с низким риском гипогликемий, отмены медикаментозной терапии, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели HbA1c. При назначении сахароснижающей терапии пожилым пациентам с высоким риском падений не рекомендовано снижение уровня гликированного гемоглобина менее 7,0% ввиду повышения риска падений [80–84].

Для снижения риска синкопальных состояний вследствие чрезмерного снижения уровня АД необходим его

⁵ Global recommendations on physical activity of health. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf.

⁶ Ibid.

регулярный контроль при назначении антигипертензивной терапии. У пациентов с СД старше 65 лет уровень АД должен быть ниже 140/80 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости – ниже 130/80 мм рт. ст. [85].

Для снижения риска ассоциированных с падением переломов костей у людей с низким уровнем витамина D необходимо применение препаратов витамина D у пожилых пациентов доза, согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, составляет не менее 800–1000 МЕ/сут колекальциферола круглогодично; витамин D можно принимать еженедельно в виде капель или ежедневно, – оба варианта допустимы и подходят для применения у пожилых людей. При наличии в анамнезе падений и/или остеопороза суточная доза витамина D увеличивается до 2000 МЕ/сут [86].

При назначении пожилым пациентам с СД с болевой формой ДПН таких препаратов, как габапентин, прегабалин, необходимо помнить, что их НПР – головокружение и сонливость, могут повышать риск падений. При значительной выраженности НПР необходим пересмотр медикаментозной терапии.

ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Коррекция зрения

Снижение зрения усугубляет риск падений у пожилых людей. Необходима ежегодная проверка остроты зрения и коррекция при необходимости. В комплекс лечебных мероприятий при нарушении зрения вследствие СД входят при имеющихся показаниях: компенсация СД, лазерная коагуляция сетчатки, интравитреальное введение ингибиторов VEGF и глюкокортикостероидов, хирургические методы (визэктомия) [5, 87]. При выявлении катаракты необходимо ее оперативное лечение, что достоверно снижает риск падений и травм [88]. При возраст-ассоциированном снижении остроты зрения у пациентов с СД необходима коррекция очками, ежегодные осмотры офтальмолога с определением остроты зрения и при необходимости коррекция очков. При этом при замене мультифокальных очков на однолинзовые у пациентов, которые часто выходят из дома, происходит существенное снижение частоты падений [32].

Коррекция деформации стоп и подбор обуви

Ношение неправильно подобранной обуви может снижать устойчивость пожилого человека и увеличивать риск падений. Неправильно подобранная обувь – это обувь с каблуком, высота которого превышает 4,5 см; обувь без задника; обувь с задником, который может быть сжат более чем на 45°; обувь с подноском; полностью изношенная обувь или обувь на абсолютно плоской подошве [12]. Ходжение босиком повышает риск падений, а также вследствие прогрессирования ДПН при неудовлетворительной компенсации может способствовать развитию повреждений и формированию язвенных дефектов – синдрома диабетической стопы. Для снижения риска падений пожилым пациентам необходимо использовать специальную нескользящую

обувь. Подошва обуви должна быть устойчива к изгибу, поскольку именно жесткость материала обуви позволяет увеличить стабильность при начавшемся падении [89]. Для больных с СД без грубых деформаций стопы рекомендовано использование «обуви по готовой колодке» («готовая обувь»), а при наличии выраженных деформаций стопы (после малых ампутаций или при стопе Шарко) – «обуви по индивидуальной колодке» [90]. Для коррекции нарушений походки и обеспечения правильного положения стопы с целью снижения риска падений обычно используются плоские стельки из амортизирующих материалов (пластзот, пенополиуретан) толщиной не менее 1 см на всем протяжении. Однако при высоком плантарном давлении стелька, моделирующая форму стопы и поддерживающая ее своды, эффективнее устраняет перегрузку, чем плоская [90, 91].

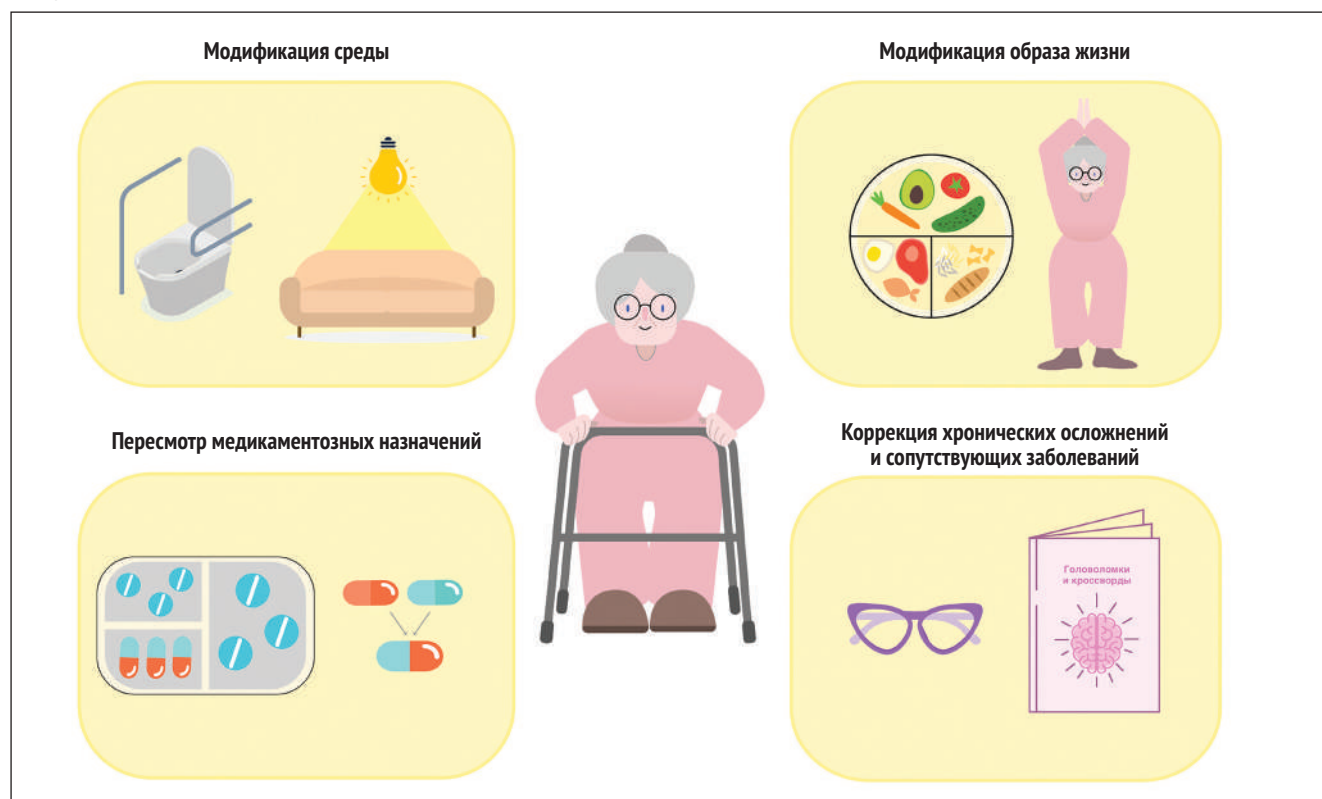
Когнитивный тренинг

Когнитивные нарушения (КН) – снижение одной или нескольких когнитивных функций. В процессе старения нередко наблюдается когнитивный дефицит разной степени выраженности – от нарушения познавательных функций до развития деменции [92]. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа риск развития деменции увеличивается не менее чем в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией [93]. Необходимо помнить, что КН являются одним из ГС, увеличивающих риск падений у пожилых людей, поэтому клиницисту необходимо уделять повышенное внимание профилактике КН у пожилых пациентов с СД. Профилактика КН включает полноценное питание, физическую активность и стимуляцию познавательных функций. Когнитивная стимуляция у пациентов может осуществляться как путем активных упражнений (когнитивный тренинг), так и за счет поддержания оптимального уровня бытовой, социальной и профессиональной активности. Предложено множество техник когнитивного стимулирования [94]. Когнитивная реабилитация должна учитывать тяжесть когнитивных расстройств, их характер, приверженность пациентов к выполнению тренинга (часто для повышения эффективности требуется помощь ухаживающих лиц), длительность занятий и общую длительность курса реабилитации [95]. Когнитивная реабилитация в пожилом возрасте должна быть комплексной: сочетание когнитивных тренингов, направленных на улучшение когнитивных функций (внимание, память, речь, праксис, гнозис, управляющие функции), с двигательной реабилитацией и одновременной коррекцией психоэмоционального статуса. Также необходимы меры по преодолению социальной изоляции пожилых людей, которая негативно сказывается на качестве их жизни. Чем раньше диагностировано наличие КН и начато комплексное нейрореабилитационное лечение, тем больше вероятность, что удастся замедлить нейродегенеративный процесс и улучшить когнитивные функции, способствуя активному долголетию [96] (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительность жизни населения продолжает неуклонно увеличиваться, в связи с чем происходит рост числа больных СД 2-го типа. Помимо СД 2-го типа пожилые пациенты приобретают другие сопутствующие заболевания

● Рисунок 2. Профилактика синдрома падений
● Figure 2. Prevention of falls syndrome



и ГС. В пожилом и старшем возрасте многие люди сталкиваются с синдромом падений, которому зачастую не уделяется должного внимания как со стороны медицинского персонала, так и со стороны самих пациентов. Пожилые люди с СД 2-го типа имеют более высокий риск падений по сравнению с людьми, не страдающими СД, в связи с чем врачу общей практики и эндокринологу необходимо помнить об общих ФР падений и о тех, которые усугубляются наличием СД: ДПН, нарушении зрения, высокой ВГ, полипрагмазии,

КН и др. Применение специальных опросников позволит своевременно выявлять пожилых пациентов с СД с высоким риском падений и проводить профилактику первичных и повторных падений, что приведет к снижению развития осложнений, возникающих в результате этого ГС, и потенциально снизит нагрузку на систему здравоохранения.

Поступила / Received 17.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2025
Принята в печать / Accepted 12.08.2025

Список литературы / References

- Magliano DJ, Boyko EJ, Ali MK, Anstey K, Booth G, Duncan BB et al. IDF Diabetes atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. Available at: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, Железнякова АВ. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ, Воробьева НМ и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025;(1):6–48. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2025-6-48>. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines «Frailty». *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;(1):6–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2025-6-48>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Pike I. *World Health Organisation Global Report on Falls Prevention in Older Age*. Geneva: WHO Press; 2007. Available at: <https://extranet.who.int/agefriendlyworld/wp-content/uploads/2014/06/WHO-Global-report-on-falls-prevention-in-older-age.pdf>.
- Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003;348(1):42–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMc020719>.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):141–158. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(02\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00002-2).
- Shorr RI, Mion LC, Chandler AM, Rosenblatt LC, Lynch D, Kessler LA. Improving the capture of fall events in hospitals: combining a service for evaluating inpatient falls with an incident report system. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(4):701–704. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01605.x>.
- Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006;35 Suppl 2:i37–i41. <https://doi.org/10.1093/ageing/af1084>.
- Freire LB, Brasil-Neto JP, da Silva ML, Cruz Miranda MG, Cruz LdM, Martins WR, da Silva Paz LP. Risk factors for falls in older adults with dia-

- betes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):201. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04668-0>.
12. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Милютин АС, Рунихина НК, Фролова ЕВ, Наумов АВ и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):153–184. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174>.
 13. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Mil'to AS, Runihina NK, Frolova EV, Naumov AV et al. Falls in older and senile patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):153–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174>.
 14. Bell DSH, Goncalves E. Why Do Falls and Lower Limb Fractures Occur More Frequently in the Diabetic Patient and How Can They Be Prevented? *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1687–1694. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00877-z>.
 15. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1749–1754. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1749>.
 16. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(9):1157–1162. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.9.1157>.
 17. Assar ME, Laosa O, Rodríguez Mañas L. Diabetes and frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):52–57. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000535>.
 18. Vinik AI, Camacho P, Reddy S, Valencia WM, Trence D, Matsumoto AM, Morley JE. Aging, diabetes, and falls. *Endocr Pract*. 2017;23(9):1117–1139. <https://doi.org/10.4158/EP171794.RA>.
 19. Саприна ТВ, Файзулина НМ. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):322–330. <https://doi.org/10.14341/DM7884>.
 20. Saprina TV, Fajzulina NM. Diabetes type 2 diabetes in the elderly – solved and unsolved questions. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):322–330. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7884>.
 21. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
 22. Anagnostis P, Gkekakos NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(5):453–463. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>.
 23. Perikias S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(S1):261–267. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2743>.
 24. Abdelhafiz AH, Keegan GL, Sinclair AJ. Metabolic Characteristics of Frail Older People with Diabetes Mellitus – A Systematic Search for Phenotypes. *Metabolites*. 2023;13(6):705. <https://doi.org/10.3390/metabo13060705>.
 25. Лудинская ЕН, Ткачева ОН. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31–35. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>.
 26. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Functional status of an elderly patient with diabetes. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>.
 27. Sarodnik C, Bours SPG, Schaper NC, van den Bergh JP, van Geel TACM. The risks of sarcopenia, falls and fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*. 2018;109:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.011>.
 28. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513–537. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>.
 29. Gu Y, Dennis SM. Are falls prevention programs effective at reducing the risk factors for falls in people with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy: A systematic review with narrative synthesis. *J Diabetes Complications*. 2017;31(2):504–516. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.004>.
 30. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Вилулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
 31. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
 32. Rashedi V, Iranpour A, Mohseni M, Borhaninejad V. Risk factors for fall in elderly with diabetes mellitus type 2. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2347–2351. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.001>.
 33. Бикбов ММ, Файзрахманов РР, Зайнуллин РМ, Зайнетдинов АФ, Гильманшин ТР, Каланов МР. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):263–269. <https://doi.org/10.14341/DM8328>.
 34. Bikbov MM, Fayzrahmanov RR, Zaynullin RM, Zaynetdinov AF, Gilmanshin TR, Kalanov MR. Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):263–269. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8328>.
 35. Tumosa N. Eye disease and the older diabetic. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):515–527. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2008.03.002>.
 36. Федоров СН, Егорова ЭВ, Иошин ИЭ, Толчинская АИ, Бессмертный АМ. Прогнозирование функциональных результатов экстракции катаракты у больных сахарным диабетом. *Офтальмохирургия*. 1992;(2):15–19. Режим доступа: https://eyepress.ru/0007823/sb11059_2021513155419.pdf.
 37. Fyodorov SN, Yegorova EV, Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Bessmertny AM. Predicting functional outcome of cataract extraction in diabetes mellitus patients. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1992;(2):15–19. (In Russ.) Available at: https://eyepress.ru/0007823/sb11059_2021513155419.pdf.
 38. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD007146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>.
 39. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33(5):1315–1320. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000014509.11540.66>.
 40. Berra C, De Fazio F, Azzolini E, Albini M, Zangrandi F, Mirani M et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol*. 2019;56(8):931–938. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01323-8>.
 41. Pansini A, Lombardi A, Morgante M, Frullone S, Marro A, Rizzo M et al. Hyperglycemia and Physical Impairment in Frail Hypertensive Older Adults. *Front Endocrinol*. 2022;13:831556. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.831556>.
 42. Sattar L, Renneboog B, Decaux G. Hyperglycemia induces attention and gait deficits in diabetic mellitus patients. *Acta Diabetol*. 2017;54(10):953–959. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1034-6>.
 43. Lu CL, Hsu PC, Shen HN, Chang YH, Chen HF, Li CY. Association Between History of Severe Hypoglycemia and Risk of Falls in Younger and Older Patients With Diabetes. *Medicine*. 2015;94(33):e1339. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001339>.
 44. Chiba Y, Kimbara Y, Koda R, Tsuboi Y, Sato K, Tamura Y et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(7):898–902. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.016>.
 45. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275–285. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70176-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70176-7).
 46. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Frontoni S et al. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):677–685. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0717-0>.
 47. Климонтов ВВ, Циберкин АИ, Фазулина ОН, Прудникова МА, Тянь НВ, Коненков ВИ. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингования глюкозы. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):75–80. <https://doi.org/10.14341/DM2014175-80>.
 48. Klimontov VV, Tsiiberkin AI, Fazulina ON, Prudnikova MA, Tyan NV, Kononov VI. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2014175-80>.
 49. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.
 50. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G 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. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
 51. McCrimmon RJ, Home P, Cheng A, Giorgino F, Fonseca V, Souhami E et al. Hypoglycaemia events with iGlarLixi versus premix biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) in people with type 2 diabetes advancing from basal insulin: An analysis of the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2391–2399. <https://doi.org/10.1111/dom.14825>.
 52. Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE, Sellmeyer DE, Feingold KR, Cauley JA et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3985–3991. <https://doi.org/10.2337/dc13-0429>.
 53. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(12):1539–1545. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.12.1539>.
 54. Sarkar U, López A, Maselli JH, Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health Serv Res*. 2011;46(5):1517–1533. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2011.01269.x>.
 55. Munshi MN, Segal AR, Suh E, Stum E, Desrochers L, Sternthal A et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):362–364. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.539>.
 56. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(7):1668–1679. <https://doi.org/10.1111/dom.13724>.
 57. Rodriguez P, Breslaw N, Xiao H, Bena J, Jenkins K, Isaacs D et al. De-intensification of basal-bolus therapy by replacing prandial insulin with once-weekly subcutaneous semaglutide in individuals with well-controlled type 2 diabetes: A single-centre, open-label randomised trial (TRANSITION-T2D). *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(2):642–651. <https://doi.org/10.1111/dom.16057>.

51. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Di Fraia R, Scappaticcio L, Gicchino M et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1353–1360. <https://doi.org/10.2337/dc20-2623>.
52. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):1023–1025. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2288>.
53. Сычев ДА. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. 249 с. Режим доступа: <https://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/d5d7f99fb18dcb53a8f26f79dc33f17a.pdf>.
54. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283–289. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0163-7>.
55. Sterke CS, Verhagen AP, van Beeck EF, van der Cammen TJ. The influence of drug use on fall incidents among nursing home residents: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(5):890–910. <https://doi.org/10.1017/S104161020800714X>.
56. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016358. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016358>.
57. Ларина ВН, Самкова ИА, Кудина ЕВ. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. Роль страха падений в увеличении их риска. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(6):433–441. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441>.
- Ларина ВН, Самкова ИА, Кудина ЕВ. Falls as a problem of an aging population, a modern look at risk factors and assessment methods. Role of fear of falls in increasing their risk. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2021;11(6):433–441. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441>.
58. Ясенская МА. Падения у пожилых. Риски падений. Профилактика падений. *Геронтология*. 2018;6(3):15. Режим доступа: <https://gerontology.su/magazines/text=279>.
- Ясенская МА. Falls in the elderly. Risks of falls. Fall prevention. *Gerontology*. 2018;6(3):15. (In Russ.) Available at: <https://www.gerontology.su/files/pdf/279-pdf.pdf>.
59. Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Торопцова НВ. Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):133–139. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-133-139>.
- Safonova YuA, Zotkin EG, Toroptsova NV. Diagnosis for risk for falls and their prevention: draft clinical guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Osteoporosis Association. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):133–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-133-139>.
60. Bruce D, Hunter M, Peters K, Davis T, Davis W. Fear of falling is common in patients with type 2 diabetes and is associated with increased risk of falls. *Age Ageing*. 2015;44(4):687–690. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv024>.
61. Stevens JA, Phelan EA. Development of STEADI: a fall prevention resource for health care providers. *Health Promot Pract*. 2013;14(5):706–714. <https://doi.org/10.1177/1524859912463576>.
62. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, Allison L, Wingood M, Phillips E et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther*. 2017;40(1):1–36. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000099>.
63. Nithman RW, Vincenzo JL. How steady is the STEADI? Inferential analysis of the CDC fall risk toolkit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.02.018>.
64. Silner AY, Holle CL, Rudolph JL. The Overlap Between Falls and Delirium in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(2):221–236. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.01.004>.
65. Moncada LV, Mire LG. Preventing Falls in Older Persons. *Am Fam Physician*. 2017;96(4):240–247. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925664/>.
66. Turner S, Arthur G, Lyons RA, Weightman AL, Mann MK, Jones SJ et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):CD003600. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003600.pub3>.
67. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, Salkeld G, O'Neill E, Westbury C, Frampton G. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(12):1397–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01556.x>.
68. Nash L, Bergin N. Nutritional strategies to reduce falls risk in older people. *Nurs Older People*. 2018;30(3):20–24. <https://doi.org/10.7748/nop.2018.e1016>.
69. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294–305. <https://doi.org/10.1159/000356760>.
70. Dewansingh P, Melse-Boonstra A, Krijnen WP, van der Schans CP, Jager-Witteenaar H, van den Heuvel EGHM. Supplemental protein from dairy products increases body weight and vitamin D improves physical performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res*. 2018;49:1–22. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.08.004>.
71. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(6):1073–1079. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02285.x>.
72. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014>.
73. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86–90. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831cef8b>.
74. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082911/>.
75. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542–559. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>.
76. Poscia A, Milovanovic S, La Milia DI, Duplaga M, Grysztar M, Landi F et al. Effectiveness of nutritional interventions addressed to elderly persons: umbrella systematic review with meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2018;28(2):275–283. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx199>.
77. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Houlier ML, Morin L, Verdier E et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1202–1208. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1202>.
78. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(9):1582–1586. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.06.369>.
79. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JC, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(3–4):78–83. <https://doi.org/10.1071/NB10056>.
80. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*. 2008;31(3):391–396. <https://doi.org/10.2337/dc07-1152>.
81. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(12):2041–2044. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01430.x>.
82. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, Xu Y, Chen YT, Chuo AM et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1493–1497. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04052.x>.
83. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275–285. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70176-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70176-7).
84. Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):1066–1069. <https://doi.org/10.1111/dom.13174>.
85. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>.
86. Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403–408. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>.
- Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403–408. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>.
87. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9):1574–1580. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0989-9>.
88. Gutiérrez-Robledo LM, Villasis-Keever MA, Avila-Avila A, Medina-Campos RH, Castrejón-Pérez RC, García-Peña C. Effect of Cataract Surgery on Frequency of Falls among Older Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2021;15:2021:2169571. <https://doi.org/10.1155/2021/2169571>.
89. Sherrington C, Menz HB. An evaluation of footwear worn at the time of fall-related hip fracture. *Age Ageing*. 2003;32(3):310–314. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.3.310>.
90. Удовиченко ОВ, Бреговский ВБ, Волкова ГЮ, Галстян ГР, Горохов СВ, Гурьева ИВ и др. Рекомендации по изготовлению ортопедической обуви для пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2006;9(3):46–57. <https://doi.org/10.3390/s18051468>.
- Udovichenko OV, Bregovskiy VB, Volkova GYu, Galstyan GR, Gorokhov SV, Gureva IV et al. Recommendations for the manufacture of orthopedic shoes for patients with diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2006;9(3):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6176>.

91. Nagano H, Begg RK. Shoe-Insole Technology for Injury Prevention in Walking. *Sensors*. 2018;18(5):1468. <https://doi.org/10.3390/s18051468>.
92. Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(4):440–484. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9363-3>.
93. Чукаева ИИ, Ларина ВН. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники. *Лечебное дело*. 2017;(1):6–15. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2017_06.pdf. Chukaeva II, Larina VN. Geriatric syndromes in a primary care setting. *Medical Affairs*. 2017;(1):6–15. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2017_06.pdf.
94. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1011–1019. <https://doi.org/10.2147/CIA.S48926>.
95. Киндарова АА, Фанталис Д, Преображенская ИС. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. *Медицинский совет*. 2022;16(11):18–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>. Kindarova AA, Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Non-drug therapy of cognitive impairment: guidelines for conducting cognitive training. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>.
96. Маневич ТМ, Мхитарян ЭА. Немедикаментозная терапия когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):243–249. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-243-249>. Manevich TM, Mkhitarian EA. Non-pharmacological therapies of cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):243–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-243-249>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Глинкина, Е.В. Суркова, А.П. Галкина
 Концепция и дизайн исследования – И.В. Глинкина, Е.В. Суркова, А.П. Галкина
 Написание текста – А.П. Галкина
 Сбор и обработка материала – А.П. Галкина
 Обзор литературы – А.П. Галкина
 Анализ материала – И.В. Глинкина, Е.В. Суркова, А.П. Галкина
 Статистическая обработка – А.П. Галкина, Е.В. Колоколова
 Редактирование – И.В. Глинкина, Е.В. Суркова, Е.В. Колоколова, В.В. Фадеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Глинкина, Е.В. Суркова, В.В. Фадеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina V. Glinkina, Elena V. Surkova, Anna P. Galkina
 Study concept and design – Irina V. Glinkina, Elena V. Surkova, Anna P. Galkina
 Text development – Anna P. Galkina
 Collection and processing of material – Anna P. Galkina
 Literature review – Anna P. Galkina
 Material analysis – Irina V. Glinkina, Elena V. Surkova, Anna P. Galkina
 Statistical processing – Anna P. Galkina, Ekaterina V. Kolokolova
 Editing – Irina V. Glinkina, Elena V. Surkova, Ekaterina V. Kolokolova, Valentin V. Fadeev
 Approval of the final version of the article – Irina V. Glinkina, Elena V. Surkova, Valentin V. Fadeev

Информация об авторах:

Галкина Анна Петровна, студент, лечебный факультет Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; anyagalkina01@mail.ru
Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры, врач-эндокринолог, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; irina_glinkina@rambler.ru
Суркова Елена Викторовна, д.м.н., профессор кафедры, врач-эндокринолог, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; elenasurkova@mail.ru
Колоколова Екатерина Владимировна, врач-эндокринолог, аспирант, кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; Ekaterina_Vladimirovna_K@rambler.ru
Фадеев Валентин Викторович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Anna P. Galkina, Student, Faculty of Medicine, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; anyagalkina01@mail.ru
Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; irina_glinkina@rambler.ru
Elena V. Surkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; elenasurkova@mail.ru
Ekaterina V. Kolokolova, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, 119121, Russia; Ekaterina_Vladimirovna_K@rambler.ru
Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; walfad@mail.ru

Все ли мы сделали для пациента с сахарным диабетом 2-го типа в комбинации с ожирением?

Д.М. Анциферова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>, cifrenda@yandex.ru

О.М. Котешкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>, koala58@mail.ru

М.Б. Анциферов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, antsiferov@rambler.ru

¹ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Лечение коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) – серьезная проблема современной эндокринологии. Для больного СД2 важно не только достижение целевых параметров углеводного обмена (гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови натощак и после приема пищи), но и снижение массы тела, улучшение показателей липидного спектра крови и артериального давления, а также улучшение течения коморбидных патологий, одной из которых является метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). Этого можно достигнуть с помощью семаглутида – препарата из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В настоящее время семаглутид лидирует в данной группе препаратов по степени влияния на показатели гликемии, липидного профиля, массы тела, артериального давления, а также по эффективности в улучшении структуры печени у пациентов с МАЗБП. В многоцентровых клинических исследованиях было показано его выраженное кардио-, нефро- и гепатопротекторное действие, а также достоверное снижение риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений. В данной статье описан случай применения отечественного препарата Семавик у пациентки с длительным стажем СД2, сопутствующим абдоминально-конституциональным ожирением степени II и стеатозом печени. Больная находилась на монотерапии метформином. В связи с недостижением целевых показателей углеводного обмена была проведена интенсификация терапии препаратом Семавик (1 мг 1 раз в неделю). Полученные результаты показали высокую эффективность и безопасность двухкомпонентной терапии метформином в комбинации с семаглутидом в условиях реальной клинической практики. Использование в клинической практике отечественного препарата Семавик из группы арГПП-1 позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, семаглутид, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, метформин

Для цитирования: Анциферова ДМ, Котешкова ОМ, Анциферов МБ. Все ли мы сделали для пациента с сахарным диабетом 2-го типа в комбинации с ожирением? *Медицинский совет*. 2025;19(16):161–168. <https://doi.org/10.21518/ms2025-446>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Have we done everything possible for a patient with type 2 diabetes mellitus combined with obesity?

Daria M. Antsiferova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>, cifrenda@yandex.ru

Olga M. Koteschkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>, koala58@mail.ru

Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, antsiferov@rambler.ru

¹ Endocrinology Dispensary of Moscow Healthcare Department; 37, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Treatment of comorbid patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a serious challenge in modern endocrinology. For patients with T2DM, it is essential not only to achieve target carbohydrate metabolism parameters (hemoglobin HA1c, fasting and postprandial plasma glucose), but also to lose weight, improve blood lipid profiles and blood pressure, and ameliorate comorbid pathologies, one of which is metabolically associated fatty liver disease (MAFLD). This can be achieved using semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA). Currently, semaglutide leads in this class of drugs in terms of its impact on hypoglycemic and hyperglycemic ranges, lipid profile, body weight, and blood pressure, as well as its effectiveness in improving liver structure in patients with MAFLD. Multicenter clinical trials demonstrated its evident cardioprotective, nephroprotective, and hepatoprotective effects, as well as a significant reduction in the risk of development and progression of microvascular and macrovascular complications. This article presents a clinical case of the use of the domestic drug Semavic (semaglutide, Geropharm LLC) in a patient with long-standing type 2 diabetes, concomitant alimentary-

constitutional obesity class II, and hepatic steatosis. The patient received metformin monotherapy. Due to failure to achieve target carbohydrate metabolism parameters, Semavic therapy was intensified (1 mg once weekly). The results demonstrated the high efficacy and safety of dual therapy with metformin combined with semaglutide in real-world settings. The clinical use of the domestic GLP-1RA will increase the treatment efficacy and improve the quality of life in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, semaglutide, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, metformin

For citation: Antsiferova DM, Koteshkova OM, Antsiferov MB. Have we done everything possible for a patient with type 2 diabetes mellitus combined with obesity? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):161–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-446>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, которое во всех странах мира представляет серьезную проблему для здравоохранения из-за высокой распространенности и постоянной тенденции к росту количества больных.

По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в 2024 г. зарегистрировано 589 млн больных сахарным диабетом, при этом ожидается увеличение числа заболевших до 853 млн к 2050 г. [1].

В последние годы наши знания об этиологии и патогенезе СД2 значительно расширились. В настоящее время описано 11 основных патогенетических механизмов, участвующих в развитии СД2. В их число входят: инсулинорезистентность, снижение секреции инсулина, повышение секреции глюкагона, дефицит/нарушение секреции инкретинов, изменение состава микробиома кишечника и нейротрансмиттерная дисфункция на уровне центральной нервной системы.

Медицинские показатели свидетельствуют о сохранении высокого уровня смертности от данного заболевания, а экономические затраты на лечение поздних осложнений СД2 и ассоциированных состояний, включая метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП), остаются чрезвычайно высокими.

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что МАЗБП занимает лидирующую позицию среди причин развития хронических заболеваний печени, охватывая 32,4% населения [2–4]. Согласно прогнозам, распространенность МАЗБП будет расти в геометрической прогрессии, при этом математические модели прогнозируют увеличение заболеваемости с декомпенсированным циррозом печени на 168% и увеличение смертности, связанной с МАЗБП, на 178% в период с 2015 по 2030 г. Эти прогнозы подчеркивают величину расходов на здравоохранение и снижение качества жизни пациентов с этим заболеванием [4–7].

МАЗБП – это спектр заболеваний печени, характеризующийся стеатозом при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя [4, 8]. У каждого пятого пациента (20%)

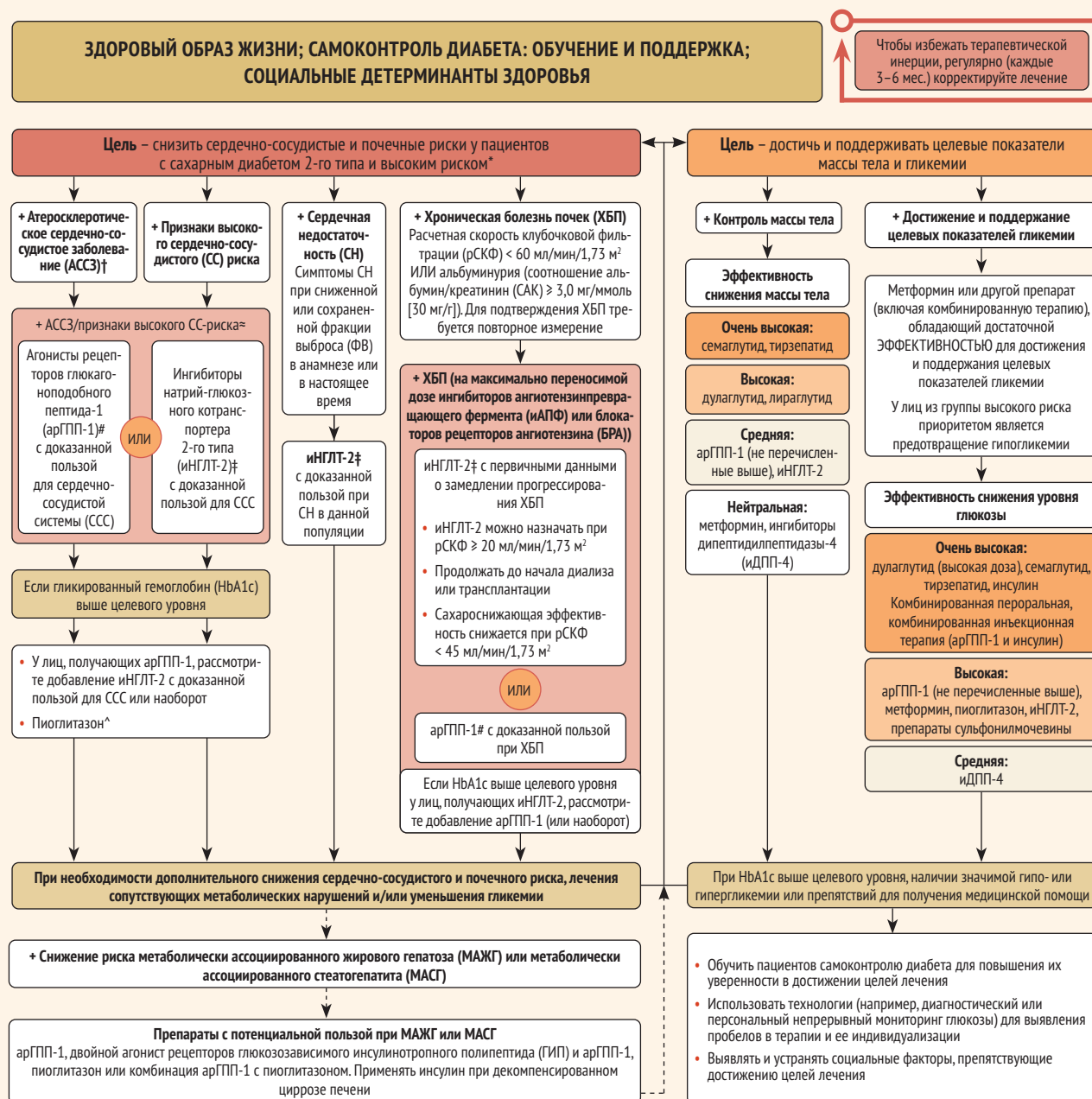
МАЗБП приводит к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), что сопряжено с серьезной угрозой прогрессирования болезни до таких тяжелых состояний, как цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома и терминальная стадия печеночной недостаточности [5]. У большинства пациентов с МАЗБП наблюдаются СД2, ожирение и другие компоненты метаболического синдрома, которые также способствуют прогрессированию фиброза [9]. Недавнее многоцентровое исследование, проведенное в Мехико, показало, что распространенность прогрессирующего фиброза составила 20,4% среди более чем 2 000 пациентов с СД2. Это более чем вдвое превышает показатель (9,3%), наблюдаемый в европейской когорте Косси [10–12].

МАЗБП и СД2 выступают значимыми факторами риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiac events, MACE) и увеличивают вероятность летального исхода. В структуре смертности больных СД2 преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность, острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (52% всех причин смерти) [13, 14].

Подавляющее большинство пациентов с СД2 (85%) страдают от избыточного веса или ожирения. Увеличение распространенности СД2 в комбинации с ожирением и МАЗБП обусловлено также старением населения, урбанизацией, малоподвижным образом жизни и употреблением в пищу высококалорийных продуктов.

Активное внедрение инновационных сахароснижающих препаратов в сочетании с усовершенствованием терапевтических протоколов значительно улучшает результаты лечения СД2 [15, 16]. Передовые стратегии лечения СД2 включают использование препаратов с широким спектром действия, сочетающих гипогликемический эффект, коррекцию массы тела, а также кардио-, рено- и гепатопротекторную активность. Эффективная терапия СД2 должна комплексно воздействовать на все компоненты заболевания: снижать выраженность МАЗБП, улучшать показатели артериального давления и липидного профиля, при этом гарантируя высокий профиль безопасности, включая низкий риск развития гипогликемических состояний. Современный класс сахароснижающих препаратов, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), соответствует этим требованиям. В современных схемах лечения четко определены когорты пациентов, которым в первую очередь необходимо инициировать терапию арГПП-1 (рис. 1) [17].

● **Рисунок 1.** Применение сахароснижающих препаратов в лечении сахарного диабета 2-го типа
 ● **Figure 1.** Blood glucose lowering drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus



* У людей с СН, ХБП, установленным ССЗ или множественными факторами риска ССЗ решение о применении арГПП-1 или иНГЛТ-2 с доказанной пользой следует принимать независимо от фонового приема метформина или уровня HbA1c.

† АССЗ: в разных клинических исследованиях сердечно-сосудистых исходов (КИССИ) определялись по-разному, но во все исследования включались лица с установленным ССЗ (например, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и процедуры артериальной реваскуляризации), а также в различной степени включались такие состояния, как транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, ампутация и симптоматическая или бессимптомная ишемическая болезнь сердца. Признаки высокого риска: хотя определения различаются, в большинстве случаев к ним относят возраст ≥ 55 лет с двумя или более дополнительными факторами риска (включая ожирение, артериальную гипертензию, курение, дислипидемию или альбуминурию).

≈ Строгая рекомендация оправдана для людей с ССЗ и менее строгая – для лиц с признаками высокого СС-риска. Более того, при более высоком исходном риске наблюдается большее снижение абсолютного риска и, следовательно, меньшее число больных, которых необходимо лечить, что следует учитывать в процессе совместного принятия решений. Подробности см. в тексте.

В отношении арГПП-1 КИССИ демонстрируют их эффективность в снижении составной конечной точки MACE, сердечно-сосудистой смерти, общей смертности, ИМ, инсульта и почечных конечных точек у лиц с СД2 и установленным или высоким риском ССЗ. Результаты одного исследования почечных исходов показали пользу в виде замедления снижения рСКФ и снижения частоты сердечно-сосудистой смерти для арГПП-1 у лиц с ХБП и СД2.

‡ В отношении иНГЛТ-2 клинические исследования по сердечно-сосудистым и почечным исходам демонстрируют их эффективность в снижении рисков составной конечной точки MACE, сердечно-сосудистой смерти, общей смертности, ИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и почечных исходов у лиц с СД2 и установленным или высоким риском ССЗ.

^ Низкие дозы пиоглиитазона могут быть так же эффективны, как и высокие, при лучшей переносимости.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2024 г. в ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы» обратилась пациентка Е. (59 лет) с жалобами на повышение гликемии, общую слабость и избыточную массу тела. Из анамнеза известно, что впервые нарушение гликемии натощак зафиксировано в 2016 г. В 2023 г. верифицирован СД2, по поводу которого на момент обращения пациентка принимала метформин по 1 000 мг 2 раза в день. Также в течение 10 лет у пациентки фиксировалось повышение печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше нормы.

Пациентка проводила ежедневный самоконтроль показателей гликемии и отмечала их повышение до 8,5 ммоль/л натощак и до 9,0 ммоль/л в течение дня. При лабораторном обследовании определялись ухудшение углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,7%, концентрация глюкозы в крови натощак – 10,13 ммоль/л), повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 54 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 32,8 Ед/л), инсулинорезистентность (индекс HOMA-IR – 8,04), гиперурикемия (мочевая кислота – 424,8 мкмоль/л). По результатам объективного осмотра диагностировано экзогенно-конституциональное ожирение степени II (рост – 170 см, вес – 109 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 37,7 кг/м², окружность талии (ОТ) – 110 см, окружность бедер (ОБ) – 125 см.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП): переднезадний размер левой доли печени – 77 мм, правой доли – 160 мм, эхогенность паренхимы повышена, структура неоднородная с изоэхогенным участком 16 × 15 мм в сегменте IV. Проведена эластометрия сдвиговой волны печени. Вариабельность измерений на основании фактора качества IQR/Med – 29% (норма – до 30%). Жесткость оценена в сегментах печени VII–VIII. Медиана модуля Юнга – 3,4 кПа. Данные соответствуют стадии фиброза F0 по шкале METAVIR. Согласно «правилу четырех» (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, 2024)¹, при отсутствии клинических признаков показатели жесткости печени менее 9 кПа исключают наличие компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени (compensated advanced chronic liver disease).

Для детальной оценки состава тела было выполнено биоимпедансное исследование. Содержание жировой ткани (ЖТ) составило 43,1 кг, что существенно превышает нормативные показатели на 23,68 кг. При этом на долю ЖТ приходится 40% от общей массы тела, что значительно выше референсного значения (25%). Анализ безжировой компоненты показал, что активная клеточная масса (АКМ) превышает норму (43,75 кг при норме 38,52 кг), однако отмечается снижение данного показателя в относительных величинах (40% при норме 49%). Эти данные свидетельствуют о необходимости коррекции состава тела с акцентом на снижение жировой массы и восстановление нормального соотношения компонентов тела.

В связи с неудовлетворительным контролем углеводного обмена у пациентки с СД2, с учетом комплекса

сопутствующих состояний (ожирение, выраженная инсулинорезистентность, наличие МАЖБП), было принято решение о включении в схему лечения препарата семаглутид (Семавик) в начальной дозе 0,25 мг 1 раз в неделю с последующим постепенным увеличением до терапевтической дозы 1 мг еженедельно. В рамках комплексного подхода к лечению проведены образовательные мероприятия, направленные на коррекцию образа жизни: разъяснена важность соблюдения диетических рекомендаций и повышения уровня физической активности.

Комплексная оценка лабораторных показателей через 6 мес. проводимой терапии продемонстрировала успешное достижение целевых значений: был обеспечен целевой контроль углеводного обмена (уровень HbA1c – 6,0%, концентрация глюкозы в крови натощак – 5,71 ммоль/л, показатели гликемии при самоконтроле – до 6,0 ммоль/л натощак, до 7,0 ммоль/л через 2 ч после еды), отмечено значительное улучшение метаболических параметров, выявившееся в снижении степени инсулинорезистентности, нормализации показателей функции печени, позитивных изменениях в липидном спектре и оптимизации уровня мочевой кислоты (358,8 ммоль/л) (рис. 2).

Определялось улучшение антропометрических параметров: снижение веса на 9 кг (100 кг), ИМТ – на 3,1 кг/м² (34,6 кг/м²), уменьшение ОТ на 6 см (104 см), ОБ – на 5 см (120 см) (рис. 3).

Проведен мониторинг безопасности лекарственного средства. Пациентка сообщила о хорошей переносимости препарата. В течение всего периода наблюдения не отмечалось никаких субъективных нежелательных явлений или дискомфорта. Самочувствие на фоне приема препарата оставалось стабильным.

В ходе ультразвукового обследования установлено уменьшение размеров печени (левой доли – до 67 мм, правой – до 150 мм). Сохраняется повышение эхогенности тканей, однако установлено наличие более однородной структуры. Показатели эластометрии свидетельствуют о нормальном состоянии печеночной ткани: зафиксированное значение модуля Юнга (5,4 кПа) соответствует стадии фиброза F0 по классификации METAVIR.

Анализ состава тела показал существенные изменения. Наблюдается значительное сокращение содержания ЖТ – с 43,1 до 37,24 кг (при норме до 19,06 кг) и уменьшение АКМ – с 43,75 до 40,87 кг (норма – 37,79 кг) с увеличением последнего показателя в относительных величинах с 40 до 41% (норма – 49%).

Учитывая положительную динамику и хорошую переносимость, было принято решение о продолжении ранее рекомендованной терапии.

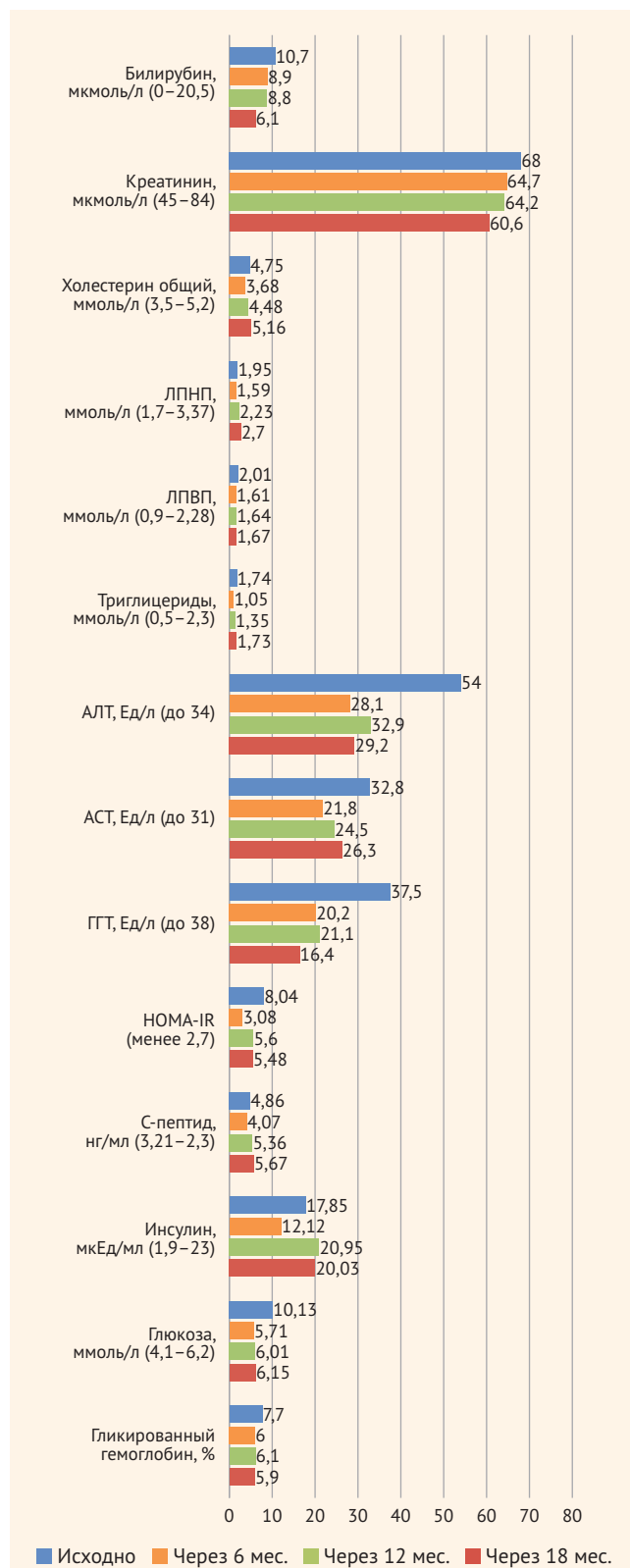
В ходе последующего наблюдения через очередной 6-месячный интервал терапии (общая продолжительность терапии семаглутидом – 12 мес.) отмечалась стабилизация антропометрических показателей (вес – 100 кг, ИМТ – 34,6 кг/м², ОТ – 110 см, ОБ – 118 см) без значительной динамики за последние полгода (рис. 3). Данные лабораторного обследования свидетельствовали о сохранении достигнутого ранее результата лечения (рис. 2). Установлено дальнейшее уменьшение размеров печени

¹ World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Available at: <https://wfumb.org/>.

(переднезадний размер правой доли – 140 мм). Показатели эластометрии (медиана модуля Юнга 5 кПа) соответствуют стадии фиброза F0 по шкале METAVIR.

● **Рисунок 2.** Динамика лабораторных показателей

● **Figure 2.** Changes in lab test results



ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

По завершении очередного контрольного этапа терапии длительностью 6 мес. (общая продолжительность терапии семаглутидом – 18 мес.) определялась дальнейшая динамика антропометрических показателей (рис. 3) с тенденцией к улучшению (вес – 95 кг, ИМТ – 32,9 кг/м², ОТ – 98 см, ОБ – 118 см). Таким образом, за 1,5 года терапии семаглутидом в сочетании с соблюдением диетических рекомендаций и расширением объема физических нагрузок пациентка потеряла в весе 14 кг, ОТ уменьшился на 12 см, ОБ – на 7 см, ИМТ составил 32,9 кг/м², что соответствует экзогенно-конституциональному ожирению степени I. Снижение массы тела носило волнообразный характер с временными периодами стабилизации с последующей положительной динамикой.

Отмечается устойчивое удержание достигнутых положительных изменений в параметрах углеводного обмена (HbA1c – 5,9%, глюкоза натощак – 6,15 ммоль/л, индекс НОМА-IR – 5,48), печеночных ферментов (стабилизация АЛТ и АСТ в пределах целевых значений и дальнейшее снижение уровня гамма-глутамилтрансферазы) и снижение уровня мочевой кислоты (до 352,5 ммоль/л) (рис. 2). В отношении липидного обмена к 18-му мес. терапии отмечалось незначительное повышение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. По данным УЗИ и эластометрии печени сохранялись достигнутые результаты.

Методом биоимпедансометрии зафиксировано дальнейшее снижение массы жировой ткани (с 37,24 до 34,05 кг) и некоторое снижение мышечной массы (с 40,87 до 39,72 кг), при этом отмечалось относительное перераспределение состава тела с уменьшением объема жировой массы (с 37 до 36%) и увеличением мышечной (с 41 до 42%).

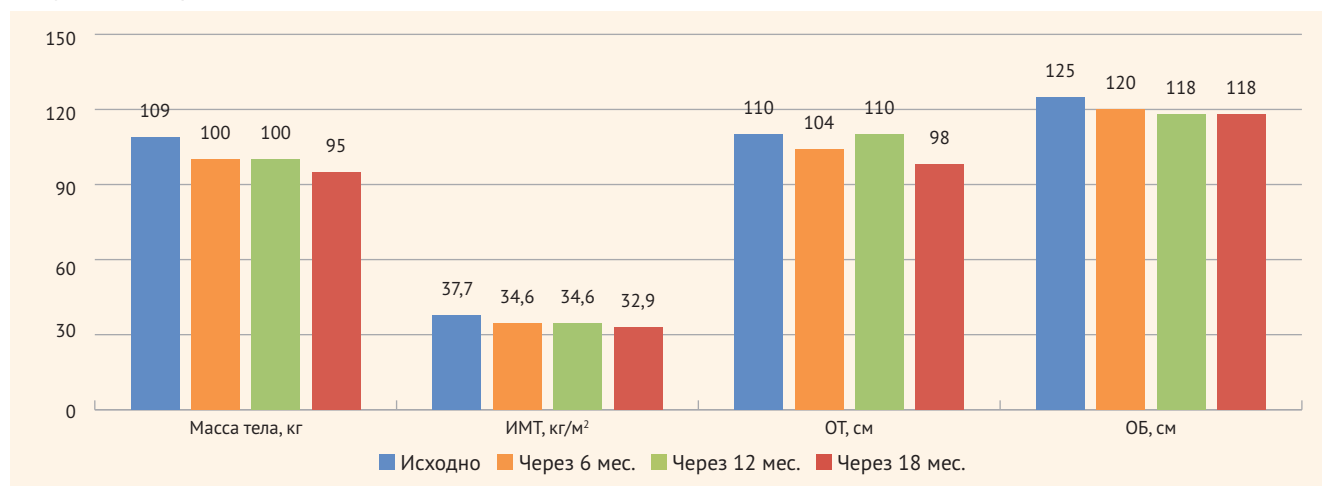
Таким образом, биоимпедансный анализ тела продемонстрировал, что за 1,5 года терапии семаглутидом общее снижение веса обусловлено преимущественно уменьшением ЖТ (9,05 кг) и частичным снижением АКМ (4,03 кг) с ее относительным увеличением (на 2%). Следует отметить, что преобладающая доля (69,2%) утраченной массы тела представлена ЖТ, что указывает на выраженный липолитический характер редукции веса.

С учетом представленных результатов можно заключить, что семаглутид способствовал эффективному гликемическому контролю при одновременном снижении массы тела и оптимизации функционального состояния печени. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались в период первых 6 мес. терапии.

Параметры метаболического статуса и антропометрических характеристик тела имеют мультифакториальную природу. Волнообразный характер их изменений может быть обусловлен нерегулярным соблюдением диетических рекомендаций и режима физической активности, сезонной динамикой нутритивного и двигательного поведения, стрессом и иными факторами.

АргПП-1 имеют высокую эффективность при МАЖБП благодаря их мощному гипогликемизирующему действию и способности существенно снижать массу тела. Известно, что рецепторы ГПП-1 имеются на гепатоцитах человека. Предполагается, что их активация может оказывать

● **Рисунок 3.** Динамика антропометрических показателей
 ● **Figure 3.** Changes in anthropometric parameters



ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

положительное влияние на стеатоз печени, липотоксичность, окисление жирных кислот и цитокины, принимающие участие в развитии воспаления и фиброза печени [18, 19].

Кроме того, арГПП-1 могут оказывать косвенное гепатопротекторное действие за счет увеличения секреции инсулина в ответ на гипергликемию, снижения секреции глюкагона, замедления эвакуации пищи из желудка и значительной потери веса [20]. Среди препаратов из группы арГПП-1 семаглутид продемонстрировал высокую эффективность в управлении уровнем сахара в крови и снижении массы тела [21].

Клинические испытания 3-й фазы показали, что среди пациентов с избыточным весом и ожирением терапия семаглутидом обеспечила потерю массы тела на 14,9%, тогда как в группе плацебо этот показатель составил лишь 2,4% [22]. Кроме того, у пациентов, использующих семаглутид, было отмечено снижение MACE и более низкий риск неблагоприятных почечных исходов [23].

Ряд других рандомизированных клинических исследований продемонстрировал позитивное влияние семаглутида на биохимические и радиологические показатели у пациентов с МАЖБП, 85% из которых имели СД2 и ожирение [24]. Однако в представленных работах не оценивались данные гистологических исследований, которые считаются «золотым стандартом» в диагностике и оценке эффективности лечения МАЖБП.

В 2023 г. R. Loomba et al. опубликовали данные рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния терапии семаглутидом у пациентов с НАСГ и компенсированным циррозом печени. Проводилась оценка эффективности и безопасности терапии семаглутидом при НАСГ с целью подтверждения оснований для включения данного заболевания в перечень показаний к применению препарата [25]. Было продемонстрировано, что применение семаглутида сопровождалось существенным снижением уровней печеночных ферментов АЛТ и АСТ. Это коррелировало с улучшением гистологической картины, уменьшением фиброза и замедлением развития МАЖБП [26]. Кроме того, было показано значительное

снижение HbA1c и уменьшение массы тела (на 6,53 кг) в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо. Такое влияние семаглутида на метаболические процессы может способствовать существенному уменьшению повреждений гепатоцитов, что влечет за собой значительное снижение уровня печеночных ферментов.

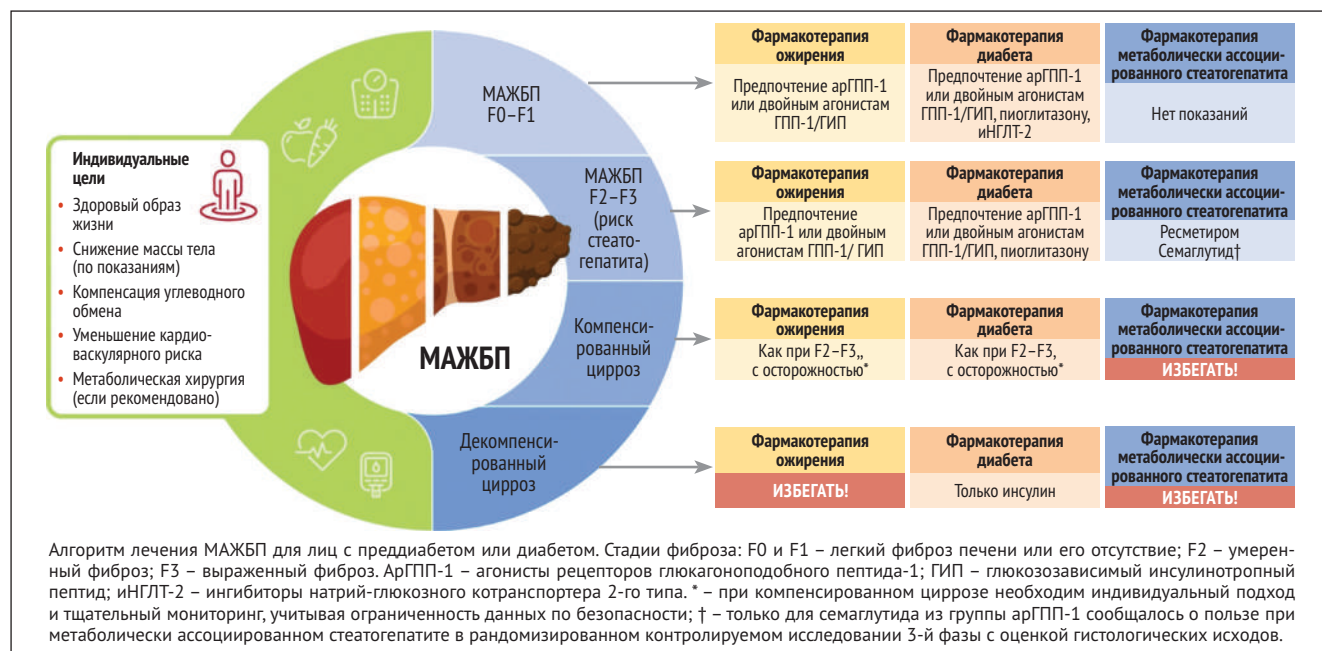
E. Vilar-Gomez et al. продемонстрировали, что у пациентов с более значительной потерей массы тела на фоне приема семаглутида (>10%) отмечалась наибольшая эффективность терапии в отношении регрессии фиброза и снижения выраженности НАСГ [27]. Таким образом, семаглутид представляет собой важную терапевтическую опцию для пациентов с МАЖБП на разных стадиях заболевания, особенно при наличии СД2 и метаболического синдрома (рис. 4) [28].

Профиль безопасности семаглутида активно изучался в исследованиях в рамках программ SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) [29]. Отмеченные побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом, включая тошноту, запор, рвоту и боль в животе, были более распространены у пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с плацебо. По данным всех рандомизированных клинических исследований, пациенты отмечали нежелательные явления в основном в начале лечения или в период повышения дозы. Спустя несколько недель, а также в ходе постепенной титрации дозы симптомы регрессировали. По степени риска серьезных нежелательных явлений отличий между семаглутидом и плацебо выявлено не было.

В исследовании SUSTAIN 6 оценивалась сердечно-сосудистая безопасность семаглутида по сравнению с плацебо при добавлении к стандартному лечению. Зафиксировано меньшее количество случаев серьезных нежелательных сердечно-сосудистых заболеваний при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,74 (95% ДИ 0,58–0,95) и 0,79 (95% ДИ 0,57–1,11) соответственно). Данные исследований легли в основу рекомендаций по применению арГПП-1 для снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском.

● **Рисунок 4.** Использование агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на разных стадиях метаболически ассоциированной жировой болезни печени (адаптировано из [28])

● **Figure 4.** GLP-1RAs usage at different stages of metabolically associated fatty liver disease (adapted from [28])



Важным состоянием, которое необходимо учитывать при назначении арГПП-1, является саркопения, часто развивающаяся на фоне ожирения, особенно у пациентов старших возрастных групп. При саркопеническом ожирении происходит снижение мышечной массы, силы и избыточное отложение преимущественно висцерального жира [30].

Наличие одновременно саркопенического ожирения и СД2 представляет собой сложную комбинацию, ведущую к более тяжелому течению коморбидных патологий. С одной стороны, плохой гликемический контроль инициирует митохондриальную дисфункцию и накопление продуктов гликирования в скелетных мышцах, что способствует снижению мышечной силы [31, 32], с другой – низкая сократительная способность мышц приводит к сниженной утилизации ими глюкозы, повышению уровня гликемии и прогрессированию микроангиопатии, которая, в свою очередь, способствует более интенсивному развитию мышечной дисфункции.

Коррекция углеводного обмена у таких больных связана с определенными трудностями и далеко не всегда успешна.

Следует иметь в виду, что наряду со снижением жировой массы применение арГПП-1 сопряжено со снижением мышечной массы тела. В целом работы о влиянии арГПП-1 на мышечную массу и функцию малочисленны и носят противоречивый характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики включение арГПП-1 в схему лечения СД2 является эффективным способом одновременного достижения целевых значений гликемии, HbA1c, снижения массы тела и регресса МАЗБП.

Поступила / Received 28.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2025

Принята в печать / Accepted 14.10.2025

Список литературы / References

- Magliano DJ, Boyko EJ, Ali MK, Anstey K, Booth G, Duncan BB et al. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. 125 p. Available at: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025-1.pdf.
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
- Cheemarla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2021;17(5):365–370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>.
- Zhu K, Kakkar R, Chahal D, Yoshida EM, Hussaini T. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(37):5327–5338. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i37.5327>.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
- Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, Younossi ZM. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:18. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0420-z>.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577–1586. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592–1609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.001>.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–2273. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>.
- Caussey C, Vergès B, Leleu D, Duvillard L, Subtil F, Abichou-Klich A et al. Screening for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-related advanced fibrosis in diabetology: a prospective multicenter study. *Diabetes Care*. 2025;48(6):877–886. <https://doi.org/10.2337/dc24-2075>.
- Singh J, Ibrahim B, Jackson NJ, Khalil H, Valenzuela J, Yanny B, Saab S. Lower FIB-4 threshold in patients with diabetes improves diagnostic accuracy of the test in a Hispanic population. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:16. <https://doi.org/10.21037/tgh-23-62>.
- Martínez-Sánchez FD, Corredor-Nassar MJ, Feria-Agudelo SM, Paz-Zarza VM, Martínez-Pérez C, Díaz-Jarquín A et al. Factors associated with advanced liver fibrosis in a population with type 2 diabetes: a multicentric study in Mexico City. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(4):102536. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.102536>.

13. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* 2017;66(2):390–397. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.022>.
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
15. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
16. Котешкова ОМ, Анциферова ДМ, Ромашкина ЛП, Голубева ЮВ, Анциферов МБ. Эффективность и безопасность российского агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 Семавик (семаглутид) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клинические наблюдения из практики эндокринолога. *Лечебное дело.* 2024;44–53. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13200>.
17. Koteschkova OM, Antsiferova DM, Romashkina LP, Golubeva YuV, Antsiferov MB. Efficacy and Safety of Semavik (Semaglutide), Russian Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Observations from Endocrinological Practice. *Lechebnoe Delo.* 2024;44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2024-13200>.
18. Анциферов МБ, Котешкова ОМ, Анциферова ДМ, Демидов НА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении сахарного диабета 2 типа: как выбрать правильное решение. *Фарматека.* 2023;30(12):116–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.12.116-126>.
19. Antsiferov MB, Koteschkova OM, Antsiferova DM, Demidov NA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus: how to choose the right solution. *Farmateka.* 2023;30(12):116–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.12.116-126>.
20. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Beverly EA, Briggs Early K, Bruemmer D et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl. 1):S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
21. Errafii K, Khalifa O, Al-Akl SN, Arredouani A. Comparative Transcriptome Analysis Reveals That Exendin-4 Improves Steatosis in HepG2 Cells by Modulating Signaling Pathways Related to Lipid Metabolism. *Biomedicines.* 2022;10(5):1020. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051020>.
22. Dichtel LE. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Semaglutide, for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2021;74(4):2290–2292. <https://doi.org/10.1002/hep.31886>.
23. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(2):179–191. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00338-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00338-7).
24. Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(6):R211–R234. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>.
25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
27. Dutta D, Kumar M, Shivaprasad KS, Kumar A, Sharma M. Impact of semaglutide on biochemical and radiologic measures of metabolic-dysfunction associated fatty liver disease across the spectrum of glycaemia: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(6):102539. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102539>.
28. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):511–522. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7).
29. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF et al. Factors Associated With Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(1):88–95.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.021>.
30. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
31. Cusi K, Abdelmalek FM, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057–1082. <https://doi.org/10.2337/dci24-0094>.
32. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab.* 2019;45(5):409–418. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>.
33. Бернс СА, Шептулина АФ, Мамутова ЭМ, Киселев АР, Драпкина ОМ. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3576. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>.
34. Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, Kiselev AR, Drapkina OM. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2023;22(6):3576. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>.
35. Alfaro-Alvarado FA, Rosas-Barrientos JV, Ocharan-Hernández ME, Díaz-Chiquer D, Vargas-De-León C. Association between Sarcopenia and Poor Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diseases.* 2023;11(4):175. <https://doi.org/10.3390/diseases11040175>.
36. Трошина ЕА, Богданова ВО, Умархаджиева ЗШ. Метформин в терапии сахарного диабета 2 типа, осложненного саркопеническим ожирением, у лиц пожилого возраста. Фокус на плейотропные эффекты. *Ожирение и метаболизм.* 2025;22(1):35–40. <https://doi.org/10.14341/omet13180>.
37. Troshina EA, Bogdanova VO, Umarhadjieva ZR. Metformin in the therapy of type 2 diabetes mellitus burdened by sarcopenic obesity in the elderly. Focus on pleiotropic effects. *Obesity and Metabolism.* 2025;22(1):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13180>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Анциферова Дарья Михайловна, врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37; аспирант кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; cifrenda@yandex.ru

Котешкова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая отделением обучения и лечения диабета, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37; koala58@mail.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, президент, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37; профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; antsiferov@rambler.ru

Information about the authors:

Daria M. Antsiferova, Endocrinologist, Endocrinology Dispensary of Moscow Healthcare Department; 37, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; cifrenda@yandex.ru

Olga M. Koteschkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diabetes Education and Treatment, Endocrinology Dispensary of Moscow Healthcare Department; 37, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; koala58@mail.ru

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, President, Endocrinology Dispensary of Moscow Healthcare Department; 37, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; antsiferov@rambler.ru

Современные представления о фенотипах сахарного диабета 2-го типа

Т.А. Киселева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>, tattiana@mail.ru

Ф.В. Валеева, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>, val_farida@mail.ru

Д.Р. Исламова, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>, radiana2007@yandex.ru

Р.М. Набиуллина, <https://orcid.org/0000-0001-5942-5335>, nabiullina.rosa@yandex.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

В условиях стремительного роста распространенности сахарного диабета 2-го типа особое значение приобретает изучение фенотипической гетерогенности заболевания, обусловленной вариабельностью патофизиологических процессов, воздействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенностью. Традиционное деление на сахарный диабет 1-го и 2-го типов не отражает всей сложности патогенеза и многообразия клинических подтипов сахарного диабета 2-го типа. Современные исследования выявляют устойчивые подгруппы пациентов с различными клиническими траекториями развития заболевания, что в перспективе потребует пересмотра диагностических и лечебных подходов. В рамках данной обзорной статьи проведен анализ исследований, посвященных стратификации пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Раскрываются ключевые особенности наиболее воспроизводимых фенотипов, включая тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD), легкий диабет, связанный с возрастом (MARD), и тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), приводятся их патофизиологические характеристики, клинические особенности, терапевтические стратегии и подходы к профилактике диабетических осложнений в различных подгруппах. В независимых когортных исследованиях подтверждены стабильные ассоциации выделенных фенотипов с ключевыми клиническими исходами, включая степень гликемического контроля, частоту развития микрососудистых и макрососудистых осложнений, а также показатели смертности, что в перспективе может использоваться для разработки персонализированных стратегий ведения пациентов. Тем не менее требуются дальнейшие исследования, направленные на валидацию и оптимизацию методов подклассификации сахарного диабета 2-го типа, для обоснованного внедрения новых лечебно-диагностических алгоритмов в повседневную клиническую практику.

Ключевые слова: гетерогенность сахарного диабета 2-го типа, кластеры, стратификация, инсулинорезистентность, дисфункция β -клеток, персонализированная медицина

Благодарности: работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (соглашение №131/2024-ПД).

Для цитирования: Киселева ТА, Валеева ФВ, Исламова ДР, Набиуллина РМ. Современные представления о фенотипах сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(16):169–176. <https://doi.org/10.21518/ms2025-396>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of type 2 diabetes mellitus phenotypes

Tatiana A. Kiseleva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>, tattiana@mail.ru

Farida V. Valeeva, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>, val_farida@mail.ru

Diana R. Islamova, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>, radiana2007@yandex.ru

Roza M. Nabiullina, <https://orcid.org/0000-0001-5942-5335>, nabiullina.rosa@yandex.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

In the context of the rapid increase in the prevalence of type 2 diabetes mellitus, the study of the phenotypic heterogeneity of the disease, caused by the variability of pathophysiological processes, the impact of environmental factors and individual genetic predisposition, is of particular importance. The traditional division into diabetes mellitus types 1 and 2 does not reflect the entire complexity of the pathogenesis and the diversity of clinical subtypes of type 2 diabetes mellitus. Modern studies reveal stable subgroups of patients with different clinical trajectories of disease development, which in the future will require a revision of diagnostic and therapeutic approaches. This review article analyzes studies devoted to the stratification of patients with type 2 diabetes mellitus. The key features of the most reproducible phenotypes, including severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), mild age-related diabetes (MARD), and severe autoimmune diabetes (SAID), are disclosed, their pathophysiological characteristics, clinical features, therapeutic

strategies, and approaches to the prevention of diabetic complications in various subgroups are given. Independent cohort studies have confirmed stable associations of the identified phenotypes with key clinical outcomes, including the degree of glycemic control, the incidence of microvascular and macrovascular complications, and mortality rates, which can be used in the future to develop personalized patient management strategies. However, further studies are required to validate and optimize the methods for subclassifying type 2 diabetes mellitus for the justified implementation of new treatment and diagnostic algorithms in everyday clinical practice.

Keywords: heterogeneity of type 2 diabetes mellitus, clusters, stratification, insulin resistance, β -cell dysfunction, personalized medicine

Acknowledgments: the work was carried out with the support of a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan (Agreement No. 131/2024-PD).

For citation: Kiseleva TA, Valeeva FV, Islamova DR, Nabiullina RM. Modern concepts of type 2 diabetes mellitus phenotypes. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):169–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-396>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. За последние 20 лет глобальное число людей, страдающих сахарным диабетом, увеличилось в три раза. Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2024 г. количество зарегистрированных случаев диабета в мире достигло 588,7 млн человек. Кроме того, более 1 млрд человек находятся в состоянии предиабета [1].

Несмотря на появление новых групп сахароснижающих препаратов с различным механизмом действия, количество пациентов с СД2, имеющих микро- и макрососудистые осложнения, также продолжает неуклонно возрастать. Во многом это обусловлено гетерогенностью СД2. Темпы прогрессирования заболевания могут значительно варьировать: одни пациенты быстро приходят к инсулинотерапии, тогда как другие достигают устойчивого гликемического контроля и сохраняют стабильное течение диабета на протяжении десятилетий, используя лишь монотерапию метформином [2]. Кроме того, осложнения, обусловленные хронической гипергликемией, также неоднородны. Эти наблюдения указывают на то, что в рамках одного диагноза СД2 существует множество фенотипически и патогенетически различных подгрупп пациентов с уникальными клиническими траекториями развития заболевания [3].

Патогенез СД2 сложен и представляет собой взаимодействие сразу нескольких звеньев, включая дисфункцию β -клеток и уменьшение секреции инсулина, уменьшение массы β -клеток, инсулинорезистентность на уровне печени, мышц, жировой ткани, дефект α -клеток с усилением секреции глюкагона, снижение инкретинового ответа, усиление реабсорбции глюкозы в почках, дисфункцию нейротрансмиттеров и др. [4]. Гетерогенность СД2 может быть обусловлена вариативностью патофизиологических процессов, воздействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенностью. Несмотря на многообразие механизмов, лежащих в основе развития СД2, преобладающие патогенетические звенья заболевания варьируют среди пациентов, что, в свою

очередь, оказывает значительное влияние на выбор терапевтической стратегии и клинический исход [5].

Цель исследования – обзор современной научной литературы о фенотипической гетерогенности сахарного диабета 2-го типа и возможности персонализированного подхода к лечению и профилактике диабетических осложнений с учетом клинко-метаболических особенностей фенотипов.

Поиск литературных источников проводился в научных электронных базах данных PubMed, Google Scholar, ResearchGate, eLibrary.ru за период с 2000 по 2024 г. Включались полнотекстовые статьи, посвященные дифференциации клинических подтипов СД2, оценке предикторов прогрессирования заболевания и анализу терапевтических стратегий внутри отдельных фенотипов. В поисковых запросах использовались следующие ключевые слова и их сочетания: «фенотипы сахарного диабета 2 типа», «кластеры сахарного диабета 2 типа», «diabetes clusters», «precision medicine», «diabetes subtypes».

Алгоритмический подход к подклассификации СД, продемонстрировавший наибольшую степень воспроизводимости, был разработан в 2018 г. Leif Groop et al. (часто упоминаемый как классификация Ahlqvist). Участники с недавно диагностированным СД, включенные в исследование All New Diabetics In Scania (ANDIS), были распределены на группы на основе шести ключевых клинических параметров: наличия аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), возраста на момент постановки диагноза, ИМТ, уровня HbA1c на момент постановки диагноза, а также показателей гомеостатической модели, характеризующих функциональную активность β -клеток поджелудочной железы (HOMA2-B) и степень инсулинорезистентности (HOMA2-IR). Пациенты были разделены на 5 кластеров, обозначенных как тяжелый аутоиммунный диабет (SAID), тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD), тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD), легкий диабет, связанный с ожирением (MOD), и легкий диабет, связанный с возрастом (MARD) [6]. Характеристики и стабильность кластеров получили подтверждение в 22 исследованиях, включавших порядка 88 000 человек из различных этнических групп [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАСТЕРОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Тяжелый аутоиммунный диабет (SAID)

Аутоиммунный фенотип СД был подробно описан в многочисленных когортных исследованиях пациентов с СД2. Он характеризуется присутствием антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), более молодым возрастом на момент диагноза, низким ИМТ, выраженными метаболическими нарушениями и прогрессирующим дефицитом инсулина. Данный фенотип отличается значительно повышенным уровнем HbA1c на момент манифестации заболевания, высокой частотой эпизодов кетоацидоза, а также минимальным временным интервалом от начала заболевания до необходимости перехода на инсулинотерапию [8]. Важно отметить, что в данную группу могут входить не только пациенты с СД1, но и пациенты с ошибочным диагнозом СД2, в действительности имеющие латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) [9].

Тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD)

Данный фенотип характеризуется рядом общих черт с аутоиммунным, включая молодой возраст на момент диагноза, низкий ИМТ и выраженное снижение секреции инсулина. Однако его отличительной особенностью является отсутствие аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), что исключает аутоиммунный компонент патогенеза. Пациенты с этим фенотипом, как правило, демонстрируют высокий уровень HbA1c, повышенную частоту эпизодов кетоацидоза и раннее развитие диабетической ретинопатии [5]. Более того, данный фенотип ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, высокой вероятностью развития диабетической нефропатии и нейропатии [8].

Тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD)

Для пациентов этого фенотипа характерно наличие ожирения, выраженной инсулинорезистентности и компенсаторно повышенной секреции инсулина. Заболевание, как правило, проявляется в более позднем возрасте и сопровождается относительно низким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент постановки диагноза благодаря компенсаторной гиперинсулинемии. Однако это состояние прогрессирует по мере истощения функционального резерва β -клеток [10–12]. Нарушения липидного обмена включают высокие уровни триглицеридов и низкий уровень ЛПВП [13–15]. Пациенты данного фенотипа демонстрируют значительно повышенный риск развития диабетических почечных осложнений, включая хроническую болезнь почек (ХБП), альбуминурию и терминальную стадию почечной недостаточности [13, 16, 17]. Стоит отметить, что среди лиц с SIRD наблюдается высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [6, 13, 18]. Кроме того, учитывая ассоциацию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с возникновением злокачественных

новообразований и нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера), фенотип SIRD может быть связан с дополнительными рисками развития онкологических заболеваний и деменции [19, 20].

Легкий диабет, связанный с ожирением (MOD)

Этот фенотип отличается от тяжелого инсулинорезистентного фенотипа (SIRD) отсутствием признаков выраженной инсулинорезистентности. Пациенты с MOD имеют сравнительно молодой возраст, высокий ИМТ и умеренные нарушения гликемии. Данный кластер характеризуется более низкой частотой развития классических осложнений СД (макро- и микрососудистых). Влияние ожирения на возникновение диабета при этом фенотипе менее выражено по сравнению с SIRD, что делает его схожим с концепцией «метаболически здорового ожирения» [21, 22]. По сравнению с SIRD пациенты с данным фенотипом демонстрируют меньшую частоту осложнений, связанных с ожирением, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и НАЖБП [23].

Легкий диабет, связанный с возрастом (MARD)

В ряде исследований был идентифицирован фенотип, характеризующийся легкими метаболическими нарушениями, основным отличием которого является преимущественно пожилой возраст пациентов на момент постановки диагноза СД и более низкий ИМТ. Этот фенотип чаще наблюдается у женщин и, как правило, характеризуется минимальным временем, необходимым для достижения целевых уровней HbA1c. Возрастное снижение функциональной активности β -клеток и уменьшение чувствительности периферических тканей к инсулину представляют собой ключевой патофизиологический механизм формирования кластера MARD [6, 10]. Такие особенности в значительной степени обусловлены возрастными изменениями состава тела, включая прогрессирующее уменьшение мышечной массы (саркопению) и относительное увеличение массы жировой ткани. Тем не менее у пациентов данного кластера обычно наблюдается удовлетворительный гликемический контроль [24].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛАСТЕРАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Согласно существующим алгоритмам по ведению пациентов с СД2, выбор тактики лечения зависит от доминирующей клинической проблемы и исходного уровня метаболического контроля. Метформин рекомендуется в качестве приоритетного препарата для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД2. При этом его применение должно осуществляться на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний. У части пациентов дополнительные преимущества по долгосрочному удержанию гликемического контроля может иметь стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 [25]. Однако нет указаний на то, для каких пациентов и в каких клинических ситуациях такая тактика будет более

предпочтительна. Помимо подхода, ориентированного на ведущую клиническую проблему, значительный интерес представляет терапевтическая стратегия, основанная на патофизиологических механизмах развития СД2 и принадлежности пациента к определенному кластеру. Такой подход позволяет учитывать индивидуальные особенности патогенеза, что открывает перспективы для более точного и эффективного управления заболеванием [10].

Несмотря на то что многочисленные исследования подтвердили прогностическую ценность кластерного подхода в отношении риска развития диабет-ассоциированных осложнений, данные, касающиеся влияния данной стратегии на индивидуальный терапевтический ответ, остаются ограниченными и требуют дальнейшего углубленного изучения. Для объективной оценки клинической значимости реклассификации пациентов с точки зрения выбора терапевтического вмешательства в отдельных подгруппах требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). До получения результатов таких исследований возможно использовать данные когортных наблюдений или интервенционных испытаний [5]. В этом аспекте интерес представляет крупное международное РКИ A Diabetes Outcome Progressive Trial (ADOPT), проведенное для оценки долгосрочной эффективности и безопасности различных сахароснижающих препаратов у пациентов с недавно диагностированным СД2. Хотя кластерный подход изначально не использовался в ADOPT, результаты исследования предоставили ценный материал для вторичного анализа, направленного на создание кластеров и изучение эффективности терапевтических стратегий в различных подгруппах СД2 [26].

Согласно полученным данным, кластеры SIRD, MOD и MARD характеризовались высокой долей пациентов, не получавших стартовую сахароснижающую терапию, низкой частотой назначения инсулина и минимальным временем, необходимым для достижения целевого уровня HbA1c. Такие особенности коррелируют с относительно сохранной функцией β -клеток и менее выраженным дефицитом инсулина в перечисленных кластерах по сравнению с SAID и SIDD, где наблюдается значительное нарушение секреции инсулина. Все это может свидетельствовать о более легком течении заболевания в кластерах SIRD, MOD и MARD. Однако высокий риск развития ряда осложнений при SIRD явно указывает на необходимость интенсификации лечения в этой подгруппе, направленной на профилактику ХБП, ССЗ и НАЖБП (например, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1), а также борьбу с инсулинорезистентностью (например, инсулиносенситайзерами) [5, 6, 14]. Кроме того, учитывая высокий провоспалительный профиль и значительный риск осложнений в кластере SIRD, в перспективе можно будет рассмотреть возможность применения новых препаратов, направленных на регуляцию механизмов, связанных с хроническим воспалением [27, 28].

Учитывая легкое течение заболевания и низкий риск осложнений, для пациентов из кластеров MOD и MARD может оказаться достаточным модификация образа

жизни в сочетании с метформином. Однако для пациентов с MOD особую ценность будут представлять вмешательства, направленные на снижение массы тела, включая применение гипокалорийных диет и фармакотерапии, нацеленной на управление ожирением. В противоположность этому для пациентов с MARD ключевым аспектом терапии может стать оптимизация питания, направленная на профилактику саркопении, которая имеет решающее значение для сохранения мышечной массы и функциональной активности, учитывая возрастные изменения в данной подгруппе [29, 30].

В исследовании ADOPT [26] пациенты с выраженным дефицитом инсулина (SIDD) демонстрировали низкую эффективность при использовании препаратов сульфонилмочевины и быстрое ухудшение гликемического контроля ввиду истощения β -клеток поджелудочной железы. Метформин оказывал умеренный эффект, снижая глюконеогенез, однако препарат не замедлял прогрессирование дисфункции β -клеток. Росиглитазон, воздействующий на инсулинорезистентность, также был неэффективным, т. к. основная проблема в кластере SIDD связана с дефицитом секреции инсулина. Поскольку терапия инсулином не анализировалась в ADOPT, данные об эффективности его применения в разных подгруппах СД2 отсутствуют [5, 6].

В другом исследовании на китайской популяции также изучались клинические характеристики пациентов, риск диабетических осложнений и терапевтический ответ на медикаментозное лечение в различных кластерах СД. Так, в подгруппе SIDD отмечалась наиболее высокая частота назначения инсулинотерапии. Учитывая, что данный кластер характеризуется низким функциональным резервом β -клеток, такой подход патогенетически обоснован [31].

Для кластера MOD, характеризующегося высоким ИМТ и легким течением диабета, наиболее часто применялись препараты метформина и агонистов рецепторов ГПП-1 [31]. Исследования продемонстрировали, что снижение массы тела играет ключевую роль в улучшении метаболического контроля у данной категории пациентов [32]. Учитывая значительное влияние метформина и агонистов рецепторов ГПП-1 на уменьшение массы тела, препараты перечисленных групп могут считаться наиболее оптимальными для управления диабетом в данном кластере.

Предполагается, что метформин может рекомендоваться в качестве первой линии терапии у пожилых пациентов в кластере MARD. Монотерапия метформином эффективно обеспечивает гликемический контроль, не приводя к гипогликемии или увеличению массы тела. Однако необходимо учитывать потенциальный риск развития лактатацидоза, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и печени, а также у тех, кто имеет риск гипоксии из-за сопутствующей сердечной и дыхательной недостаточности [33–36]. Ингибиторы ДПП-4 отличаются низким риском гипогликемии и высокой комплаентностью, что делает их подходящими для терапии возраст-ассоциированного диабета (MARD). Препараты этой группы обладают благоприятным профилем безопасности, что имеет особое значение для пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями [31].

ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Кроме контроля гликемии, важное значение имеет комплексная коррекция других факторов риска, включая ожирение, курение, АГ, дислипидемию, ХБП, способствующих прогрессированию хронических осложнений, ассоциированных с СД. Мероприятия, направленные на устранение данных факторов риска, зачастую рассматриваются изолированно, без учета уникальных патофизиологических характеристик различных клинических фенотипов. Такой подход существенно ограничивает возможности для разработки персонализированных стратегий профилактики, оптимально адаптированных к патофизиологическим особенностям каждой подгруппы пациентов [10]. Кластерный подход может предоставить перспективы для прогнозирования диабетических осложнений, выделения подгрупп пациентов с наибольшим риском прогрессирования заболевания и определения оптимальных методов управления СД [6].

Рассмотрим особенности диабетических осложнений в различных кластерах.

Согласно результатам ранее проведенных исследований в кластерах SAID и SIDD отмечалась наибольшая частота развития диабетической нейропатии и ретинопатии. Учитывая, что данные кластеры характеризуются выраженной дисфункцией β -клеток, пациентам из этих подгрупп может потребоваться более строгий контроль гликемии [37]. Поскольку большинство пациентов с SAID и SIDD не страдают ожирением, АГ, дислипидемией, сердечно-сосудистые осложнения у них встречаются реже, чем в кластерах SIRD и MOD [6, 38].

Кластер SIRD демонстрирует самый высокий риск развития диабетической нефропатии. В этой подгруппе пациентов была зафиксирована наибольшая распространенность ХБП 2-й и 3-й стадий, наиболее низкая СКФ на момент диагноза и повышенный уровень мочевого кислоты. Потенциальное объяснение данной закономерности связано с ключевой патофизиологической особенностью группы SIRD – выраженной инсулинорезистентностью, которая способствует задержке натрия и воды, развитию гломерулярной гипертензии, гиперфильтрации и гиперурикемии. В совокупности эти механизмы могут ускорять прогрессирование почечной дисфункции, усиливая тяжесть клинического течения ХБП в данной подгруппе пациентов. Стоит отметить, что повышенная частота диабетической нефропатии в кластере SIRD отмечалась даже при относительно низких уровнях HbA1c, что указывает на ограниченность эффективности исключительно гликемического контроля для профилактики данного осложнения [6]. Полученные данные свидетельствуют о том, что для предотвращения диабетической нефропатии необходимо учитывать дополнительные патофизиологические механизмы, которые еще предстоит изучить. Кроме того, у пациентов с SIRD наблюдалась самая высокая частота НАЖБП и фиброза. В соответствии с этими результатами у лиц, отнесенных к кластеру SIRD, отмечалось самое высокое содержание липидов в гепатоцеллюлярной ткани, наибольшие показатели фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), индекса жировой дистрофии печени и индекса

APRI (индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов) [38]. Таким образом, в кластере SIRD потенциально ключевым патофизиологическим механизмом является накопление эктопического жира, что способствует развитию выраженной инсулинорезистентности. Этот процесс включает избыточное депонирование липидов в печени и скелетных мышцах. Уменьшение эктопического жира посредством многофакторных стратегий, включая модификацию образа жизни и фармакологические подходы (например, агонисты рецепторов ГПП-1, тиазолидиндионы), представляет собой перспективный путь профилактики осложнений, ассоциированных с данным кластером [11, 12, 39].

Пациенты в кластере MOD характеризовались более низким риском развития диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии по сравнению с кластерами SIDD или SIRD. Риск ССЗ (инфаркт миокарда и инсульт) в группе MOD был ниже по сравнению с SIRD. Это связано с отсутствием тяжелой инсулинорезистентности и более стабильным метаболическим профилем [6]. Тем не менее пациенты с MOD подвержены риску осложнений, напрямую связанных с ожирением, включая АГ, дислипидемию и НАЖБП, на что следует обращать внимание при динамическом наблюдении. Предполагается эффективность сочетания изменения образа жизни и ССП, способствующих снижению массы тела [40].

У пациентов подгруппы MARD отмечался низкий риск микрососудистых осложнений по сравнению с кластерами SIDD и SIRD. Это связано с относительно сохранной функцией β -клеток и отсутствием выраженной инсулинорезистентности. Однако следует учитывать, что возраст пациентов с MARD является независимым фактором риска ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца или инсульт [41]. Пациенты с MARD чаще имеют нормальный или слегка повышенный ИМТ, что снижает риск осложнений, связанных с ожирением. Такие возрастные особенности, как саркопения, могут изменять метаболизм у пожилых пациентов и повышать риск гипогликемии, особенно при интенсивной сахароснижающей терапии. Следовательно, основные рекомендации по ведению этой подгруппы СД2 могут включать контроль факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемии), модификацию образа жизни, направленную на предотвращение саркопении, а также при необходимости медикаментозную терапию с минимальным риском гипогликемии [42].

Все данные о кластерах суммированы в *таблице*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учет фенотипических различий при СД2 представляет собой ключевой этап в совершенствовании современных стратегий ранней диагностики, индивидуализированной терапии и профилактики нарушений углеводного обмена. Традиционное деление сахарного диабета преимущественно на два типа не позволяет в полной мере учитывать межиндивидуальные различия в дебюте, патогенетических механизмах, течении, ответе на терапию и риске развития осложнений СД2. Современные модели стратификации, основанные на комплексной оценке фенотипических характеристик и генетических маркеров, уже продемонстрировали высокую воспроизводимость. Так,

● **Таблица.** Характеристика клинических особенностей, осложнений и предполагаемых терапевтических стратегий в различных кластерах сахарного диабета

● **Table.** Characterization of clinical features, complications and proposed therapeutic strategies in different diabetes clusters

Кластер	Клиническая характеристика	Риск диабетических осложнений	Предполагаемые терапевтические стратегии	Ссылка на источники литературы
SAID	- Манифестация в молодом возрасте - Низкий ИМТ - Высокий HbA1c - Выраженный дефицит инсулина - Присутствие аутоантител	- Высокая частота кетоацидоза - Высокий риск диабетической ретинопатии - Высокий риск ХБП (зависит от исходной СКФ)	Инсулинотерапия с момента постановки диагноза	[5, 6, 10, 26, 43]
SIDD	- Манифестация в молодом возрасте - Низкий ИМТ - Высокий HbA1c - Выраженный дефицит инсулина - Отсутствие аутоантител	- Высокая частота кетоацидоза - Высокий риск диабетической ретинопатии - Высокий риск диабетической полинейропатии - Высокая частота кардиоваскулярной автономной нейропатии	- Рассмотреть раннее начало инсулинотерапии - Умеренный эффект от метформина, но отсутствие влияния на функцию β-клеток - С осторожностью возможно применение глифлозинов (риск кетоацидоза)	[5, 6, 10, 17, 44, 45]
SIRD	- Манифестация заболевания в более старшем возрасте - Высокий ИМТ - Выраженная инсулинорезистентность - Относительно низкий уровень HbA1c - Высокий уровень триглицеридов, ЛПНП - Отсутствие аутоантител	- Высокий риск микроальбуминурии, ХБП, включая терминальную стадию - Высокая частота НАЖБП, фиброза печени - Высокий риск атеросклеротических ССЗ - Дополнительный риск развития онкологических заболеваний и деменции	- МОЖ, направленная на уменьшение эктопического жира и улучшение чувствительности к инсулину - Применение инсулиносенситайзеров (метформин, тиазолидиндионы) - Агонисты ГПП-1 (снижение массы тела и улучшение чувствительности к инсулину) - Глифлозины с целью нефропротекции	[5, 6, 10, 31, 46, 47]
MOD	- Манифестация заболевания в относительно молодом возрасте - Высокий ИМТ - Умеренная инсулинорезистентность - Отсутствие аутоантител	- Умеренный риск диабетических осложнений - Риск осложнений, связанных с ожирением (АГ, дислипидемия, НАЖБП, ИБС)	- МОЖ, направленная на снижение массы тела - Метформин - Агонисты ГПП-1	[5, 6, 10, 17, 31, 48]
MARD	- Манифестация заболевания в пожилом возрасте - Низкий, нормальный или незначительно повышенный ИМТ - Отсутствие аутоантител - Легкие метаболические нарушения	Высокий риск ССЗ (ИБС и инсульт)	- Контроль факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемии) - МОЖ, направленная на предотвращение саркопении - При необходимости медикаментозная терапия с минимальным риском гипогликемий (ингибиторы ДПП-4, глифлозины) - С осторожностью метформин (риск лактатацидоза)	[5, 6, 10, 40, 45, 49, 50]

Примечание. SAID (severe autoimmune diabetes) – тяжелый аутоиммунный диабет, SIDD (severe insulin deficient diabetes) – тяжелый инсулинодефицитный диабет, SIRD (severe insulin resistant diabetes) – тяжелый инсулинорезистентный диабет, MOD (mild obesity-related diabetes) – легкий диабет, связанный с ожирением, MARD (mild age-related diabetes) – легкий диабет, связанный с возрастом, АГ – артериальная гипертензия, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1, ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, МОЖ – модификация образа жизни, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХБП – хроническая болезнь почек.

в многочисленных исследованиях, выполненных на выборках с различным этническим составом, была подтверждена устойчивость четырех фенотипических подтипов неаутоиммунного сахарного диабета: тяжелого инсулинодефицитного диабета (SIDD), тяжелого инсулинорезистентного диабета (SIRD), мягкого диабета, ассоциированного с ожирением (MOD), и мягкого возраст-ассоциированного диабета (MARD). В отдельных исследованиях, в которых осуществлялось определение антител к глутаматдекарбоксилазе, был выделен кластер аутоиммунного диабета (SAID). Все указанные подтипы демонстрировали значимые различия в клиническом течении заболевания и риске развития диабет-ассоциированных осложнений.

Однако дальнейшие исследования, направленные на валидацию и оптимизацию методов подклассификации, являются необходимым условием для разработки персонализированных стратегий ведения пациентов. Это, в свою очередь, позволит обоснованно интегрировать новые диагностические алгоритмы в повседневную клиническую практику, способствуя повышению эффективности терапии и снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом.



Поступила / Received 04.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2025
Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

- Magliano DJ, Boyko EJ, Ali MK, Anstey K, Booth G, Duncan BB et al. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. 130 p. Available at: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025-1.pdf.
- Kim DS, Gloyd AL, Knowles JW. Genetics of Type 2 Diabetes: Opportunities for Precision Medicine: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(5):496–512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.346>.
- Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020;63(10):2040–2048. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05211-7>.
- Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>.
- Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia*. 2022;65(11):1770–1781. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x>.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schön M, Sevilla-Gonzalez M, Prystupa K et al. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Commun Med*. 2023;3(1):138. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00360-3>.
- Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(11):1758–1769. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>.
- Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J et al. Clinical Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Characteristics, Cardiovascular Outcomes and Treatment Strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):253–263. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00527-w>.
- Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;180:109067. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109067>.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
- Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019;576(7785):51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>.
- Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):684–694. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1).
- Pigeyre M, Hess S, Gomez MF, Asplund O, Groop L, Paré G, Gerstein H. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia*. 2022;65(1):206–215. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>.
- Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, Kupriyanova Y, Karusheva Y, Wolksdorfer M et al. Role of Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 Gene for Hepatic Lipid Content and Insulin Resistance in Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2161–2168. <https://doi.org/10.2337/dc20-0329>.
- Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G et al. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2083. <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>.
- Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas A, Fermin-Martínez CA et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001550. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001550>.
- Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(11):629–644. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>.
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):168–181. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.185>.
- Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–162. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70062-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70062-7).
- Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51–60. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>.
- Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M et al. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1907. <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>.
- Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications*. 2019;33(6):451–459. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сухарева ОЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 12-й вып. М.; 2025. 247 с. Режим доступа: https://endoinfo.ru/upload/iblock/f46/vim4elq45pp3r07l8ooep550qiknatul/ALG_CD_20250503_250513_073615.pdf.
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):442–451. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7).
- Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(12):734–746. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0213-9>.
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, Ridker PM. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113–131. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa099>.
- Veelen A, Erazo-Tapia E, Oscarsson J, Schrauwen P. Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised diabetes treatment? *Mol Metab*. 2021;46:101158. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101158>.
- Perreault L, Skyler JS, Rosenstock J. Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(6):364–377. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00489-y>.
- Xing L, Peng F, Liang Q, Dai X, Ren J, Wu H et al. Clinical Characteristics and Risk of Diabetic Complications in Data-Driven Clusters Among Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021;12:617628. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.617628>.
- Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. Impact of Weight Gain on Outcomes in Type 2 Diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1431–1438. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.585396>.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00198>.
- Zhou JB, Tang X, Han M, Yang J, Simó R. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. *Metabolism*. 2020;109:154265. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154265>.
- Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrall KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2):e3100. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3100>.
- Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2016;315(10):1034–1045. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0299>.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407–1418. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1608664>.
- Gao H, Wang K, Zhao W, Zhuang J, Jiang Y, Zhang L et al. Cardiorenal Risk Profiles Among Data-Driven Type 2 Diabetes Sub-Phenotypes: A Post-Hoc Analysis of the China Health and Nutrition Survey. *Front Endocrinol*. 2022;13:828403. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.828403>.
- Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol*. 2020;11:963. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00963>.
- Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):616–627. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30110-8).
- Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(5):e3005. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3005>.
- Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017;40(4):444–452. <https://doi.org/10.2337/dc16-1732>.
- Mansour Aly D, Dwivedi OP, Prasad RB, Käräjämäki A, Hjort R, Thangam M et al. Genome-wide association analyses highlight etiological differences underlying newly defined subtypes of diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(11):1534–1542. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00948-2>.
- Safai N, Ali A, Rossing P, Ridderstråle M. Stratification of type 2 diabetes based on routine clinical markers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.014>.

45. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>.
46. Lugner M, Gudbjörnsdóttir S, Sattar N, Svensson AM, Miftaraj M, Eeg-Olofsson K et al. Comparison between data-driven clusters and models based on clinical features to predict outcomes in type 2 diabetes: nation-wide observational study. *Diabetologia.* 2021;64(9):1973–1981. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05485-5>.
47. Wang Y, Zou X, Cai X, Liu W, Chen L, Zhang R et al. Urinary C-peptide/creatinine ratio: A useful biomarker of insulin resistance and refined classification of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2021;13(11):893–904. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13203>.
48. Antonio-Villa NE, Fernández-Chirino L, Vargas-Vázquez A, Fermín-Martínez CA, Aguilar-Salinas CA, Bello-Chavolla OY. Prevalence Trends of Diabetes Subgroups in the United States: A Data-driven Analysis Spanning Three Decades From NHANES (1988–2018). *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):735–742. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab762>.
49. Sliker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H, Boulard GA, Giordano GN, Åkerlund M et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia.* 2021;64(9):1982–1989. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>.
50. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, Jebarani S, Siddiqui MK, Pradeepa R et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001506. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001506>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева
 Написание текста – Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова, Р.М. Набиуллина
 Сбор и обработка материала – Т.А. Киселева, Д.Р. Исламова, Р.М. Набиуллина
 Обзор литературы – Т.А. Киселева, Д.Р. Исламова
 Редактирование – Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Р.М. Набиуллина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva
 Text development – Tatiana A. Kiseleva, Diana R. Islamova, Rosa M. Nabiullina
 Collection and processing of material – Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva, Diana R. Islamova, Rosa M. Nabiullina
 Literature review – Tatiana A. Kiseleva, Diana R. Islamova
 Editing – Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva, Rosa M. Nabiullina
 Approval of the final version of the article – Farida V. Valeeva, Tatiana A. Kiseleva

Информация об авторах:

Киселева Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; tattiana@mail.ru
Валеева Фарида Вадутровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; val_farida@mail.ru
Исламова Диана Рамилевна, аспирант кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; radiana2007@yandex.ru
Набиуллина Роза Муллаяновна, к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; nabiullina.rosa@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tattiana@mail.ru
Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; val_farida@mail.ru
Diana R. Islamova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; radiana2007@yandex.ru
Rosa M. Nabiullina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; nabiullina.rosa@yandex.ru

Глюкозурия на фоне терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – побочное явление или потенциальный маркер успеха

Т.Ю. Демидова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

К.П. Капанжи¹, <https://orcid.org/0009-0007-0759-9916>, kristina_litvinov@mail.ru

Т.Н. Маркова², <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>, markovatn18@yandex.ru

П.Б. Качалова², <https://orcid.org/0009-0004-0282-7105>, pyatachok2500@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме

Введение. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) широко применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Блокируя реабсорбцию глюкозы в почках, они приводят к развитию фармакологической глюкозурии (ГУ), натрийурезу, опосредуя метаболические эффекты, кардио- и нефропротекцию.

Цель. Оценить частоту, выраженность и клиническое значение ГУ натощак у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2 в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 314 пациентов с ХСН, получавших терапию иНГЛТ2.

Результаты. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) регистрировалась у 57,01% больных, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) – у 14,33%, а хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – у 27,71%. Среди них СД2 имели 35,99% пациентов, ХБП – 60,83% больных с ХСН. Назначение иНГЛТ2 сопровождалось ГУ натощак у 36,31% пациентов, среди которых 21,97% имели ХБП и 19,43% – СД2. Распространенность ГУ зависела от фенотипа ХСН: при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) определялась в 36,84% случаев, при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) – в 44,74%, а при сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ) – в 18,42% ($p < 0,001$). ГУ наблюдалась достоверно чаще при сочетании ХСН и СД2 (53,52% против 28,31%) ($p < 0,001$). Частота медикаментозной ГУ у пациентов с ХСН не зависела от наличия ХБП и составила 35,08% у лиц с ХБП против 38,21% – без ХБП ($p > 0,05$). Выраженность ГУ при ХСН и СД2 напрямую коррелировала с уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) у пациентов с ХСН, а без СД2 – с уровнями триглицеридов ТГ ($r = 0,284$, $p < 0,002$) и отрицательно – с возрастом ($r = -0,127$, $p < 0,017$).

Выводы. ГУ на фоне иНГЛТ2 развивалась у 1/3 пациентов с ХСН, достоверно чаще при сопутствующем СД2 и ФВ ЛЖ $< 50\%$, независимо от наличия ХБП. ГУ натощак, индуцированная иНГЛТ2 при ХСН, является маркером большей эффективности терапии, выделяя «респондеров», и может рассматриваться в качестве предиктора более благоприятного прогноза.

Ключевые слова: глюкозурия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, фенотипы ХСН, гипергликемия, сахарный диабет 2-го типа, ХБП

Для цитирования: Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, Капанжи КП, Маркова ТН, Качалова ПБ. Глюкозурия на фоне терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – побочное явление или потенциальный маркер успеха. *Медицинский совет.* 2025;19(16):177–187. <https://doi.org/10.21518/ms2025-410>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucosuria during SGLT2 inhibitor therapy: Side effect or potential marker of success

Tatiana Yu. Demidova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Kristina P. Kapanzhi¹, <https://orcid.org/0009-0007-0759-9916>, kristina_litvinov@mail.ru

Tatiana N. Markova², <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>, markovatn18@yandex.ru

Patimat B. Kachalova², <https://orcid.org/0009-0004-0282-7105>, pyatachok2500@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

Introduction. SGLT2 is widely used to treat DM2, CHF and CKD. It works by blocking the reabsorption of glucose in the kidneys, leading to development of pharmacological glucosuria, natriuresis and mediating metabolic and cardioprotective effects.

Aim. To evaluate the frequency, severity and clinical significance of glycosuria in patients with CHF receiving SGLT-2 inhibitors in real clinical practice.

Materials and methods. A stage study was conducted on 314 patients with CHF who were receiving SGLT2 therapy.

Results. HFrEF was registered in 57.01% of patients, HFmrEF – in 14.33%, and HFpEF – 27.71%. Among them, 35.99% had T2DM and 60.83% had CHF with CKD. SGLT-2 administration was accompanied by fasting glucosuria in 36.31% patients, among whom 21.97 had CKD and 19.43 had T2D. The prevalence of glucosuria depended on CHF phenotype: it was determined in 36.84% cases with HFpEF, 44.74 with HFrEF and 18.42 with HFPEF ($p < 0.001$). Glucosuria was observed significantly more often with the combination of CHF + DM2 (53.52 vs. 28.31%) $p < 0.001$. Frequency of drug-induced glycosuria in CHF patients did not depend on presence of CKD but was 35.08% with CKD vs 38.21 without CKD ($P > 0.05$). The severity of glucosuria in CHF and T2DM is directly correlated with HDN level, and in people with CHF without T2D it demonstrates a direct correlation with TG levels ($r = 0.284$, $p < 0.002$) and an inverse correlation with age ($r = -0.127$, $p < 0.017$).

Conclusions. Glucosuria associated with SGLT2 inhibitors developed in one-third of patients with CHF, significantly more often in those with concomitant T2DM and LVEF $< 50\%$, regardless of the presence of CKD. Fasting glucosuria, induced by SGLT2 inhibitors in CHF is a marker of greater treatment effectiveness, identifying “responders” and can be considered a predictor of a more favorable prognosis.

Keywords: glucosuria, chronic heart failure, cardiovascular disease, phenotypes, hyperglycaemia, type 2 diabetes mellitus, DM

For citation: Demidova TYu, Izmaylova MYa, Kapanzhi KP, Markova TN, Kachalova PB. Glucosuria during SGLT2 inhibitor therapy: Side effect or potential marker of success. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):177–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-410>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) представляют собой инновационный класс сахароснижающих препаратов, первоначально разработанных для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), механизм действия которых основан на блокировании одноименных транспортных белков в проксимальных канальцах почек [1, 2]. Это ингибирование препятствует избыточной реабсорбции глюкозы, приводя к ее повышенной экскреции с мочой, – феномену медикаментозной глюкозурии (ГУ) [3, 4]. У пациентов с СД2, характеризующихся хронической гипергликемией и гиперактивностью натрий-глюкозных транспортных белков, существует патогенетически обоснованная потребность в коррекции их гиперактивности, блокировке избыточной реабсорбции глюкозы для нормализации метаболизма [5, 6]. В этой популяции пациентов фармакологическая ГУ, индуцированная применением иНГЛТ2, обеспечивает широкий спектр гликемических и негликемических эффектов, играет ключевую роль в устранении глюкозотоксичности, достижении целевого гликемического контроля, снижении массы тела и артериального давления (АД), опосредуя благоприятные органопротективные эффекты [7, 8], среди которых важнейшим является улучшение функции миокарда и почек.

Важной составляющей механизма действия иНГЛТ2 является опосредованное ГУ натрийуретическое и диуретическое действие, которое обуславливает снижение объема циркулирующей крови, системного и внутриклубочкового давления, перераспределение внутри- и внеклеточной жидкости, уменьшение пред- и постнагрузки на миокард [7, 9, 10]. Более того, усиленное выведение глюкозы с мочой ассоциировано с модификацией энергетического обмена, активацией локального липолиза в органах

и тканях, повышением продукции кетоновых тел за счет усиленного окисления свободных жирных кислот (СЖК). Данный механизм, вероятно, сопровождается увеличением уровня глюкагона и/или снижением способности почек выводить кетоновые тела. Усиление синтеза АТФ за счет окисления кетоновых тел на фоне терапии иНГЛТ2 коррелировало с повышением сократительной способности миокарда, улучшением систолической функции, замедлением процессов ремоделирования левого желудочка и оптимизацией энергетического обмена кардиомиоцитов. Данный феномен получил название «эффект Робин Гуда» и имеет принципиально важное клиническое значение. По мере снижения функциональной способности митохондрий, циркулирующие в крови кетоновые тела все больше становятся альтернативным энергетическим субстратом, повышая потребность эффективного окисления СЖК вместо глюкозы. Таким образом, действие иНГЛТ2 может частично компенсировать энергетический дефицит миокарда, предоставляя более «эффективный» топливный субстрат в виде кетоновых тел. Так, к примеру, применение эмпаглифлозина у пациентов с СД в течение 28 дней привело к повышению уровня β -гидроксibuтирата (β ГБ) в среднем до 0,56 ммоль/л, а у пациентов без диабета – до 0,27 ммоль/л. При этом исследования *in vitro* показали, что уровень β ГБ $\geq 0,5$ мМ достаточен для увеличения сократительной способности саркомеров, в то время как повышение более 15 мМ β ГБ связано с ухудшением сердечной функции [11]. По всей видимости, данный механизм может во многом объяснять наблюдаемое улучшение течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижение госпитализаций по поводу ХСН, хотя точные молекулярные и системные механизмы этого эффекта требуют дальнейших исследований.

В дополнение к вышеизложенному результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ),

выполненных у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ХСН, убедительно доказали кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ2 не только при сопутствующем СД2, но и без него, показали противовоспалительный и антифибротический потенциал [12], послужив основанием для расширения показаний к применению всего класса иНГЛТ2 при ХСН и ХБП [13, 14]. В настоящее время иНГЛТ2 причислены к жизнесберегающим препаратам и назначаются значительно шире, чем просто для достижения гликемического контроля, войдя в стандарты комплексного ведения пациентов с ХСН и ХБП без СД2. Применение иНГЛТ2, механизм действия которых напрямую связан с развитием фармакологической ГУ, у пациентов, страдающих ХСН и ХБП без СД2, сопряжено с множеством вопросов. Так, физиологические эффекты ингибирования НГЛТ2 на фоне глифлозинов в большей степени изучены и описаны для пациентов с СД2 и могут иметь особенности у лиц с ХСН без нарушений углеводного обмена. Поскольку многие благоприятные клинические эффекты иНГЛТ2 напрямую опосредованы медикаментозной ГУ и ассоциированным с ней натрийурезом, возникает вопрос, насколько ее развитие у лиц с ХСН или ХБП без СД будет столь же частым и клинически значимым.

Хорошо известно, что терапия иНГЛТ2 оказывает кардио- и нефропротективное действие независимо от наличия/отсутствия нарушений углеводного обмена, механизм которого может быть связан с развитием эугликемической кетонемии, сопоставимой по своим механизмам с физиологическим кетозом. Физиологическая кетонемия (ФК), возникающая при голодании, физических нагрузках или соблюдении низкоуглеводной диеты, представляет собой адаптивное состояние, которое способствует поддержанию гомеостаза глюкозы, обеспечивает альтернативный источник энергии для мозга и других тканей, а также проявляет ряд плейотропных эффектов. К ним относятся противовоспалительное, нейропротекторное и антиоксидантное действие, стимуляция процессов аутофагии, а также антиишемические и антигипоксические свойства. Экспериментальные данные подтверждают потенциал кетоновых тел в улучшении миокардиального энергетического метаболизма при ХСН. Например, исследование L. Gormsen et al. (n = 24 пациента с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ)) показало, что внутривенное введение βГБ пациентам с гиперинсулинемией сопровождалось существенным уменьшением миокардиального поглощения глюкозы и увеличением миокардиального кровотока на 75%, а также повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 25% [15]. Эти результаты подчеркивают значительный потенциал кетоновых тел в оптимизации метаболизма миокарда у лиц с ХСН. Аналогично работы R. Nielsen et al. продемонстрировали дозозависимые положительные эффекты инфузий βГБ у пациентов с СНнФВ [16]. В их работе было зафиксировано увеличение сердечного выброса, а также снижение системного и легочного сосудистого сопротивления. Впечатляющие кардио- и нефропротективные свойства препаратов группы иНГЛТ2 у лиц без СД2 и гипергликемии обусловлены индукцией ГУ, которая

запускает механизм «сублимированного голодания» клеток и тканей. Этот метаболический сдвиг, опосредованный кетоновыми телами, предположительно, может объяснять наблюдаемые органопротекторные эффекты в миокарде и других органах. Поскольку развитие медикаментозной ГУ отражает реализацию основного механизма действия, значит, выраженность ГУ может выступать потенциальным маркером эффективности и гипотетически – кардио- и ренопротекции при ХСН.

Крупные РКИ и CVOT-исследования расценивали ГУ, особенно у пациентов с СД2, как нежелательное побочное событие, создающее благоприятную среду для пролиферации патогенной микрофлоры, ассоциированную с повышенным риском развития урогенитальных инфекций [17–19]. Примечательно, что частота развития ГУ при ХСН и ХБП, ее выраженность и клиническое значение напрямую не изучались, хотя масштабная кардиоренальная эффективность иНГЛТ2 убедительно доказана независимо от наличия углеводных нарушений [20]. Расширение показаний к применению иНГЛТ2 при ХСН и ХБП без СД2 требует переоценки риска развития урогенитальных инфекций, индуцированных ГУ у пациентов без СД2. Возникает вопрос, можно ли рассматривать ГУ, развивающуюся на фоне иНГЛТ2, потенциальным маркером положительного влияния на органы-мишени?

Целью данного исследования являлась оценка частоты, выраженности и клинической значимости ГУ натошак у пациентов, получающих иНГЛТ2 в комплексной терапии ХСН в условиях стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное многоцентровое наблюдательное проспективное исследование для оценки частоты развития и выраженности ГУ натошак у больных с ХСН при первичном назначении препаратов из группы иНГЛТ2. В исследование были отобраны пациенты, госпитализированные в клинические больницы г. Москвы (ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова Минздрава России, ГБУЗ ГКБ №52 Минздрава России) и находившиеся в отделениях кардиологии. Всего было включено 314 пациентов с подтвержденным диагнозом «ХСН», которым проводились все необходимые лабораторно-инструментальные исследования, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи больным при ХСН МЗ РФ.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения, была инициирована терапия иНГЛТ2 – эмпаглифлозин/дапаглифлозин в комбинации с другими препаратами согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению ХСН.

ГУ определялась всем пациентам в состоянии натошак на 7-й день после назначения и непрерывной терапии иНГЛТ2. Методом выявления и количественной оценки ГУ был выбран анализ уровня глюкозы в утренней порции мочи в состоянии натошак после 8-часового ночного голодания. Следует подчеркнуть, что выбранный метод не отражает суточную экскрецию глюкозы с мочой, однако расценивался как репрезентативный для выявления

медикаментозной ГУ на фоне терапии иНГЛТ2. Определение ГУ в общем анализе утренней порции мочи остается наиболее удобным и доступным методом в рутинной клинической практике, в то время как сбор суточной мочи имеет ряд ограничений как для стационарного, так и амбулаторного звена.

Всем участникам проводилась оценка антропометрических показателей: рост и вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ), анализ параметров липидного метаболизма (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (ТГ)), показателей углеводного метаболизма – глюкоза крови натощак (ГПН) и гликированного гемоглобина (HbA1c). Фильтрационная функция почек оценивалась с помощью определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле CKD-EPI. Определялся показатель N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Выполнялись электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в программах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в анализ было включено 314 пациентов с ХСН, госпитализированных в кардиологические отделения двух городских клинических стационаров г. Москвы. Среди участников исследования преобладали мужчины – 168 (53,5%), женщин было 146 (46,5%). Медиана возраста пациентов составила 73 [65; 82] года. При оценке метаболических параметров медиана ГПН составила 5,9 [5; 7,5] ммоль/л, ИМТ составил 29,3 [25; 35] кг/м², уровень ТГ – 1,1 [0,9; 1,6] ммоль/л, ХС ЛНП – 2,18 [1,7; 2,9] ммоль/л, ХС ЛВП – 1,15 [0,9; 1,2] ммоль/л (табл. 1).

Анализ сопутствующей сердечно-сосудистой коморбидной патологии показал, что перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) был в анамнезе у 42,36% пациентов, стенокардия – у 13,06%, заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – у 12,42%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 12,42%. Обращало на себя внимание, что у каждого второго участника исследования регистрировалось нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (50,64%) (рис. 1).

Большинство пациентов получали комплексную терапию ХСН: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 88,85% (сакубитрил/валсартан – 39,81%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина – 49,04%), β-адреноблокаторы – 77,39%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 77,39%, петлевые диуретики – 70,7%, блокаторы кальциевых каналов – 12,42%. Дополнительно препараты статинового ряда получали 76,11% пациентов, антикоагулянты – 39,81%.

Среди включенных в исследование пациентов больше половины имели подтвержденную ХСНнФВ – 57,01%, у которых медиана фракции выброса левого желудочка

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших терапию иНГЛТ2, госпитализированных в отделение кардиологии

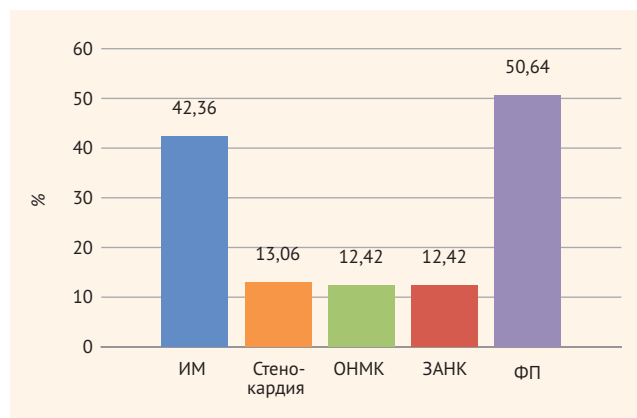
● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with chronic heart failure treated with SGLT2 inhibitors, who were admitted to the cardiology department

Параметр	Результаты
Мужчины	53,5% (168 из 314)
Женщины	46,5% (146 из 314)
Возраст, лет	73 [65; 82]
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25; 35]
ГПН, ммоль/л	5,9 [5; 7,5]
ФВ (%) ЛЖ	38 [31; 51]
NT-proBNP, пг/мл	855 [255; 2110]

ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

● **Рисунок 1.** Распространенность сопутствующей коморбидной патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

● **Figure 1.** Prevalence of concomitant comorbid pathologies in patients with chronic heart failure



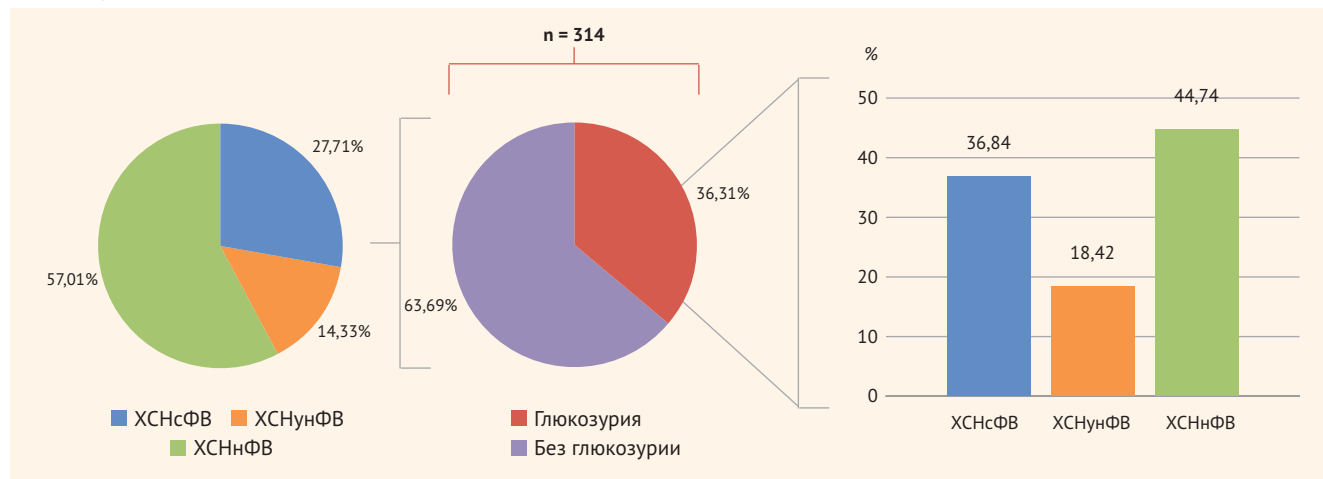
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей, ФП – фибрилляция предсердий

(ФВ ЛЖ) составляла 30 [26; 35] %, медиана NT-proBNP – 1345 [640; 2955] пг/мл. ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) была диагностирована у 14,33% пациентов (медиана ФВ ЛЖ – 44 [42; 47] %, NT-proBNP – 305 [255; 375] пг/мл), а ХСН сохраненной ФВ (ХСНсФВ) – у 27,71% (медиана ФВ ЛЖ – 58 [53; 62] %, NT-proBNP – 370 [195; 745] пг/мл).

Анализируя частоту развития ГУ на фоне лечения иНГЛТ2 было установлено, что медикаментозная ГУ в утренней порции мочи различной степени выраженности выявлялась только у 36,31% пациентов. Интересно, что среди пациентов с медикаментозной ГУ преобладали пациенты с ХСНнФВ и ХСНунФВ (ФВ ЛЖ < 50%), у которых глюкозурия выявлялась в 63,16% случаев от числа пациентов с ГУ натощак, в то время как у пациентов с ХСНсФВ медикаментозная ГУ наблюдалась реже – в 36,84% случаев (p < 0,001) (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Распространенность фенотипов хронической сердечной недостаточности среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью и глюкозурией натощак, индуцированной

● **Figure 2.** Prevalence of chronic heart failure phenotypes among patients with chronic heart failure and fasting SGLT2 inhibitor-induced glucosuria



ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность со умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Учитывая доказанную взаимосвязь между гипергликемией и развитием ГУ, мы сопоставили частоту развития этого феномена у пациентов с ХСН и СД2 и без него. Важно подчеркнуть, что дополнительного определения более легких нарушений углеводного обмена (выявление преддиабета) среди пациентов не проводилось. Мы распределили пациентов с ХСН на 2 группы в зависимости от наличия СД2: с ХСН и сопутствующим СД2 ($n = 114$; 35,99%) и с ХСН без СД ($n = 200$; 64,01%). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$), однако в группе с СД2 преобладали лица женского пола ($p < 0,05$). Распространенность медикаментозной ГУ на фоне глифлозинов у пациентов с ХСН и СД2 составила 53,52%, регистрировалась у каждого второго участника, в то время как среди лиц с ХСН без СД2 ГУ выявлялась лишь у 28,36% пациентов ($p < 0,001$) (рис. 3). По метаболическим параметрам пациенты 1-й группы, страдавшие СД2, характеризовались достоверно более высоким уровнем ГПН, $7,0 [6,0; 8,7]$ ммоль/л, HbA1c – $9,1 \pm 1,81 [8,6; 9,76]$ %, ИМТ – $32 [28; 39]$ кг/м² и уровнем ТГ, который составил $1,55 [1,1; 2,1]$ ммоль/л ($p < 0,001$). Во 2-й группе пациентов с ХСН без СД2 уровень ГПН составил $5,5 [4,7; 6,4]$ ммоль/л, HbA1c – $5,5 [4,5; 6,0]$ %. Примечательно, что эти пациенты имели достоверно более низкую ФВ ЛЖ – $37 [29; 46]$ против $43 [33; 55]$ % у лиц с ХСН и СД2 и достоверно более высокий уровень NT-proBNP – $1130 [420; 2800]$ пг/мл против $660 [175; 1800]$ пг/мл в 1-й группе. Распространенность ХСНнФВ в группе пациентов с ХСН без СД2 регистрировалась в 63,68% случаев, тогда как в группе пациентов с ХСН и СД2 этот показатель составил 40,71% ($p < 0,001$). ХСНунФВ была сопоставима в обеих группах, составив 14,43% в 1-й группе и 14,16% – во 2-й ($p > 0,05$). В группе пациентов с ХСН и СД2 достоверно чаще наблюдалась ХСНсФВ – 45,13% по сравнению с 21,89% в группе ХСН без СД2 ($p < 0,001$) (рис. 4). По рСКФ, уровням ХС ЛНП и ХС ЛВП в плазме крови достоверной разницы между группами не наблюдалась ($p > 0,05$) (табл. 2).

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа

● **Table 2.** Comparative characteristics of patients with chronic heart failure according to presence/absence of type 2 diabetes mellitus

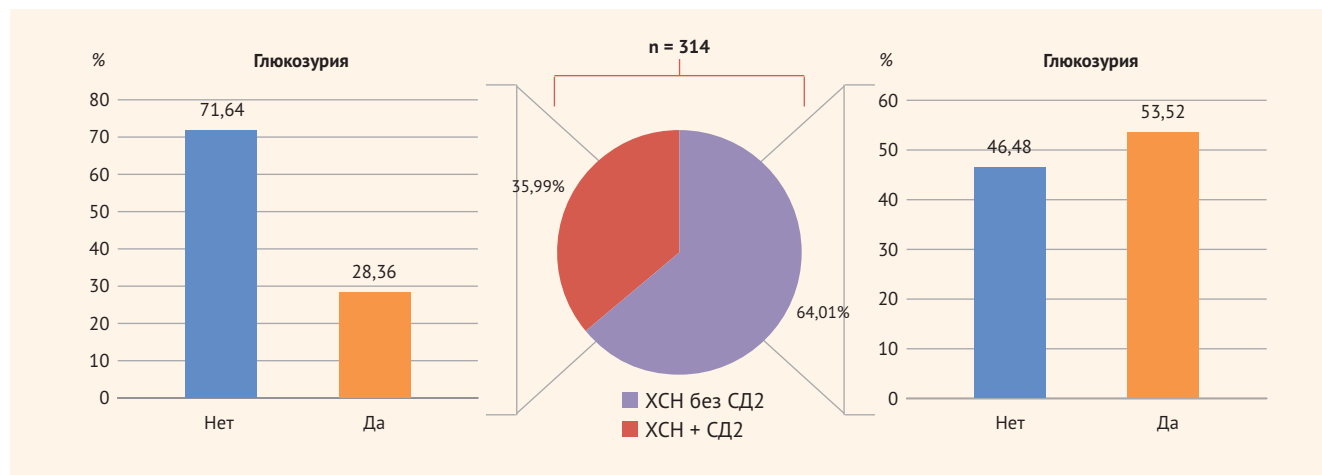
Параметр	ХСН и СД2, $n = 113$	ХСН без СД2, $n = 201$	p
Общее число от всех	35,99% (113 из 314)	64,01% (201 из 314)	
Мужчины, %	45,1% (51 из 113)	58,2% (117 из 201)	$<0,05$
Женщины, %	54,9% (62 из 113)	41,8% (84 из 201)	$<0,05$
Возраст, лет	$71,2 \pm 9,25 [69,4; 73]$	$74 [65; 83]$	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	$32 [28; 39]$	$27,5 [24; 31]$	$<0,001$
HbA1c, %	$9,1 \pm 1,81 [8,6-9,76]$	$5,5 [4,5; 6,0]$	$<0,001$
ГПН, ммоль/л	$7,0 [6,0; 8,7]$	$5,5 [4,7; 6,4]$	$<0,001$
ФВ ЛЖ (%)	$43 [33; 55]$	$37 [29; 46]$	$<0,001$
NT-proBNP, пг/мл	$660 [175; 1800]$	$1130 [420; 2800]$	$<0,001$
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	$50 [43; 64]$	$55 \pm 18,83 [43-66,2]$	$>0,05$
Глюкозурия, %	53,52	28,36	$<0,001$

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ФВ ЛЖ – функция выброса левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота медикаментозной ГУ натощак, индуцированной инГЛТ2, у пациентов с ХСН существенно выше при наличии сопутствующего СД2, особенно при высоком уровне ГПН и HbA1c. Примечательно, что среди пациентов с ХСН

● **Рисунок 3.** Распространенность глюкозурии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа

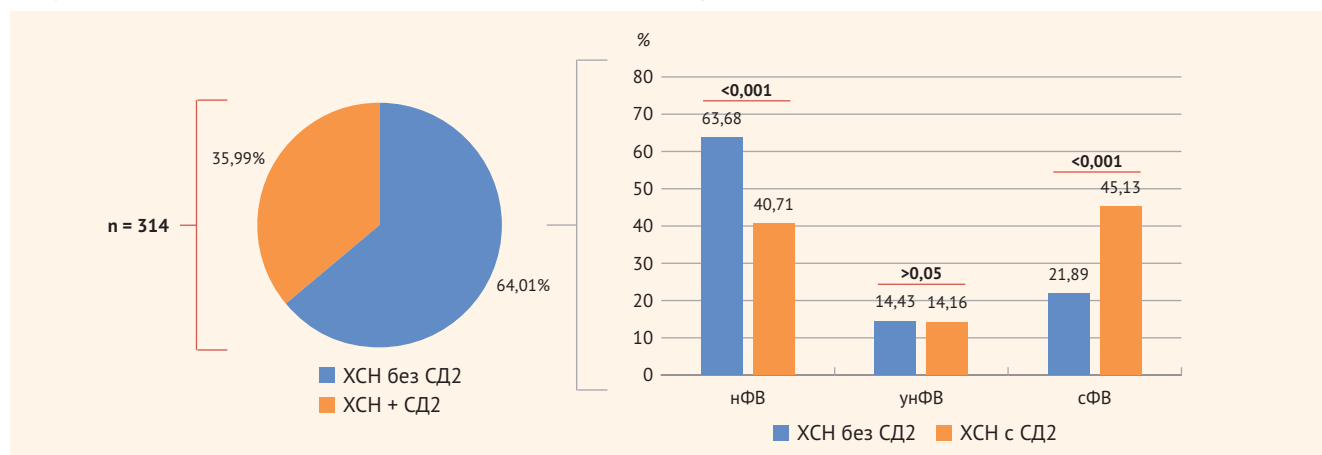
● **Figure 3.** Prevalence of glucosuria in patients with chronic heart failure according to presence/absence of type 2 diabetes mellitus



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ФВ ЛЖ – функция выброса левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

● **Рисунок 4.** Распространенность фенотипов хронической сердечной недостаточности в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

● **Figure 4.** Prevalence of chronic heart failure phenotypes according to the presence of type 2 diabetes mellitus



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ФВ ЛЖ – функция выброса левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

и СД2 на фоне ИНГЛТ2 медикаментозная ГУ натощак не являлась обязательным проявлением действия глифлозинов, и, возможно, была связана с индивидуальными особенностями экспрессии и/или активности белков-ИНГЛТ2, что согласуется с результатами ранее полученных нами данных [21], однако это требует дополнительного изучения.

Помимо уровней глюкозы крови, в развитии медикаментозной ГУ существенную роль играет функция почек. Распространенность ХБП различных стадий в общей группе пациентов с ХСН составила 60,83%: подавляющую долю имела ХБП стадии 3а – у 50,79% пациентов, стадии 3б – у 31,94%, стадии 4 – у 17,8%. Для оценки роли ХБП в развитии ГУ при ХСН исследуемая когорта пациентов была разделена на две группы на основании порогового значения рСКФ 60 мл/мин/1,73 м². В 1-ю группу вошли 60,83% (n = 191) пациентов с ХСН и ХБП, где медиана

рСКФ была 45 [34; 51] мл/мин/1,73 м², во 2-ю группу вошли 39,17% (n = 123) пациентов с ХСН без ХБП, где рСКФ была 72 [64; 81] мл/мин/1,73 м² (p < 0,001). Следует подчеркнуть, что в обеих группах были лица с СД2: 31,25% – среди пациентов с ХСН и ХБП против 41,36% – без ХБП (p > 0,05). Пациенты с ХСН в обеих группах были сопоставимы по полу, ИМТ, показателям липидного профиля, медиане ГПН и HbA1c и ФВ ЛЖ (%), уровням NT-proBNP, но отличались по возрасту: 67 [68; 82] лет и 76 [59,5; 74] лет (p < 0,05) (табл. 3). Оценивая распространенность фенотипов ХСН в зависимости от наличия ХБП, существенной разницы между группами не наблюдалось. Распространенность ХСНнФВ в группе пациентов с ХСН без ХБП составила 56,6%, в то время как в группе пациентов с ХСН и ХБП этот показатель составил 57,07% (p > 0,05). ХСНунФВ составила 14,43% в 1-й группе и 14,16% – во 2-й (p > 0,05). В группе пациентов с ХСН и ХБП

распространенность ХСНсФВ составила 25,47% по сравнению с 30,43% в группе ХСН без СД2 ($p > 0,05$) (рис. 5).

Частота развития медикаментозной ГУ на фоне терапии инГЛТ2 среди пациентов с ХСН и наличием/отсутствием ХБП не имела статистически значимых различий и была сопоставимой в обеих группах: 38,21% – в группе

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия хронической болезни почек, получавших инГЛТ2
● **Table 3.** Comparative characteristics of patients with chronic heart failure treated with SGLT2 inhibitors according to the presence of chronic kidney disease

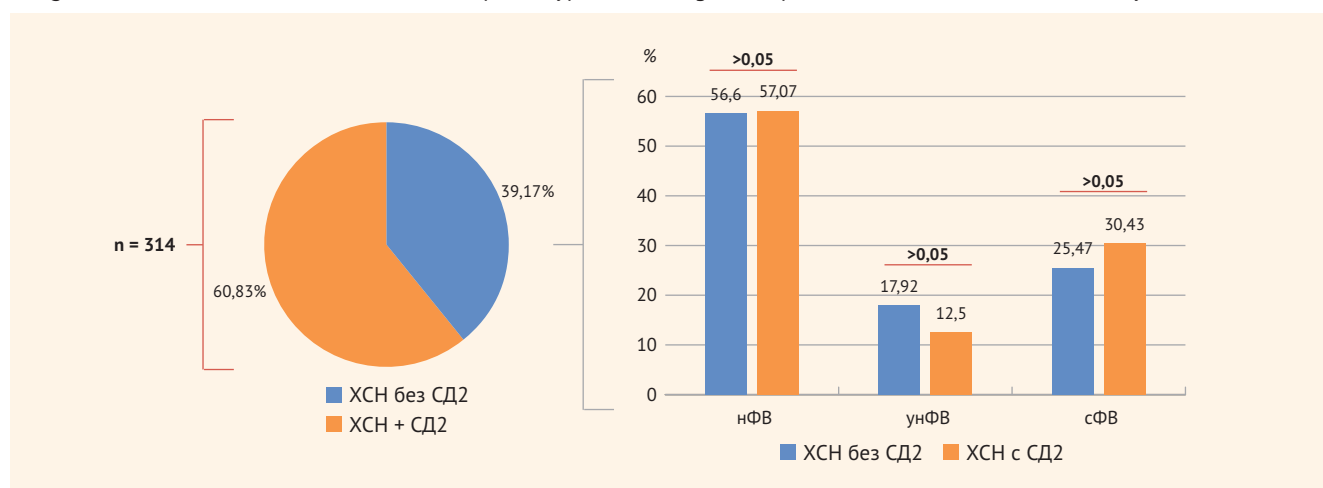
Параметр	1-я группа ХСН с ХБП (n = 191)	2-я группа ХСН без ХБП (n = 123)	p
Общее число от всех	60,83%	39,17%	
Мужчины, %	50,26% (96 из 191)	58,54% (41 из 123)	>0,05
Женщины, %	49,74% (95 из 191)	41,46% (51 из 123)	>0,05
Возраст, лет	67 [68; 84]	76 [59,5; 74]	<0,05
ИМТ, кг/м ²	30 [25; 35]	28 [24; 33]	>0,05
НbA1c, % (для лиц с СД2)	8,6 ± 2,4 [7,7–9,6]	7,7 ± 2,1 [6,8–8,5]	>0,05
ГПН, ммоль/л	5,8 [5,0; 7,7]	5,9 [5,0; 7,0]	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	38 [32; 51]	38 [29; 43]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	1000 [600; 1505]	800 [750; 850]	>0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	45 [34; 51]	72 [64; 81]	<0,001
Глюкозурия, %	35,08% (67 из 191)	38,21% (47 из 123)	>0,05

с ХСН и ХБП и 35,08% – в группе с ХСН без ХБП ($p > 0,05$) (рис. 6). Далее мы провели дополнительный субанализ распространенности медикаментозной ГУ в обеих группах пациентов, исключив всех лиц, страдающих СД2. Тем не менее в результате субанализа значимой роли ХБП в развитии медикаментозной ГУ у пациентов с ХСН по-прежнему установлено не было. Распространенность медикаментозной ГУ в сформированных подгруппах без СД2 статистически значимых различий не показала и составила 24,35% – у лиц с ХБП против 33,72% – без ХБП ($p > 0,05$). Таким образом, частота развития, выраженность индуцированной глифлозинами ГУ не продемонстрировала зависимости от уровня рСКФ даже после исключения пациентов с СД2 из анализа.

С целью комплексной оценки влияния множественных клиничко-лабораторных показателей на выраженность медикаментозной ГУ, индуцированной терапией инГЛТ2, был проведен корреляционный анализ в общей группе пациентов с ХСН (n = 314). В корреляционный анализ были включены следующие параметры: возраст, ИМТ, рСКФ, ГПН, NT-proBNP, ХС ЛПН и ТГ. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали статистически значимую обратную корреляцию между степенью ГУ и возрастом ($r = -0,146$, $p < 0,001$), показав более выраженную ГУ у более молодых пациентов с ХСН. Кроме того, была установлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем ГУ и ГПН ($r = 0,165$, $p < 0,001$), а также между выраженностью ГУ и уровнем ТГ ($r = 0,271$, $p < 0,001$) (табл. 4). Хочется подчеркнуть, что корреляционный анализ в группе пациентов с ХСН не выявил статистически значимой взаимосвязи выраженности ГУ с такими параметрами, как ИМТ, ФВ ЛЖ, рСКФ, уровень NT-proBNP, показатели липопротеидного спектра.

Учитывая установленную важную роль ГПН в развитии медикаментозной ГУ у пациентов с ХСН, мы провели повторный корреляционный анализ в группах пациентов с ХСН и СД2 и без СД2. В результате для пациентов с ХСН

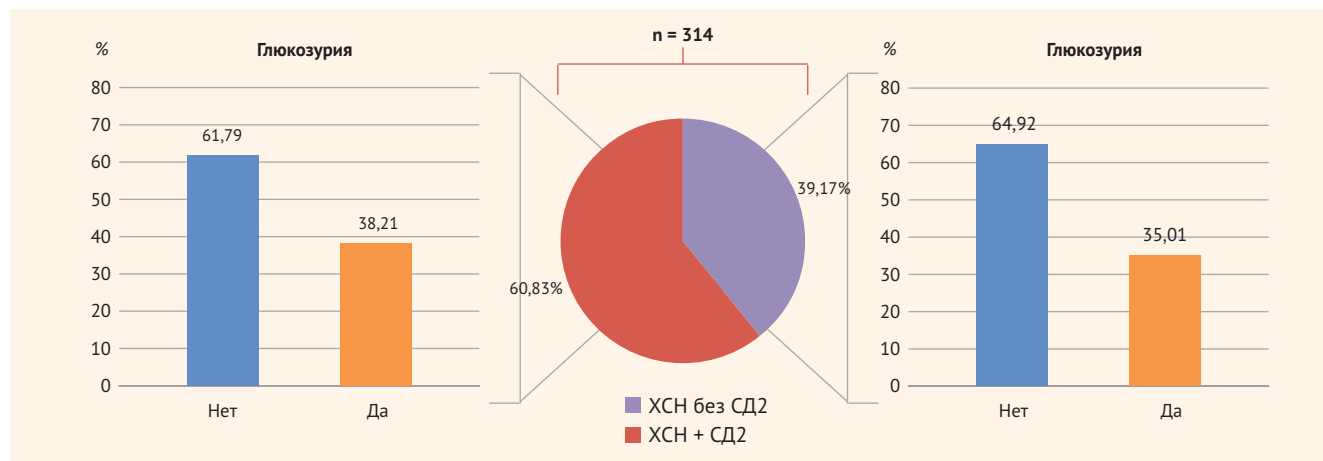
● **Рисунок 5.** Распространенность фенотипов хронической сердечной недостаточности в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек
● **Figure 5.** Prevalence of chronic heart failure phenotypes according to the presence/absence of chronic kidney disease



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ФВ ЛЖ – функция выброса левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

● **Рисунок 6.** Распространенность глюкозурии натощак у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия хронической болезни почек

● **Figure 6.** Prevalence of fasting glucosuria in patients with chronic heart failure according to the presence of chronic kidney disease



● **Таблица 4.** Корреляционный анализ выраженности медикаментозной глюкозурии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии инГЛТ2 и клинико-лабораторных параметров

● **Table 4.** Correlation analysis of the severity of drug-induced glucosuria in patients with chronic heart failure during SGLT2 inhibitor therapy, and clinical and laboratory findings

Показатель	Выраженность глюкозурии	p
Возраст	-0,146	<0,05
ИМТ	0,006	>0,05
рСКФ	-0,034	>0,05
NT-proBNP	-0,057	>0,05
ГПН, ммоль/л	0,165	<0,001
ХС ЛПН	-0,021	>0,05
ТГ	0,271	<0,001

и СД2 прямая корреляция между выраженностью медикаментозной ГУ и ГПН ($r = 0,191$, $p < 0,05$) была подтверждена, однако статистически значимой корреляции с возрастом и уровнем ТГ в данной подгруппе установлено не было. В группе пациентов с ХСН без СД2 роль ГПН теряла свою значимость, не показывая корреляционной зависимости с выраженностью ГУ, но сохраняла столь же значимую статистически достоверную положительную корреляцию с уровнем ТГ ($r = 0,284$, $p < 0,002$), а также обратную корреляцию с возрастом ($r = -0,127$, $p < 0,017$).

Полученные в рамках корреляционного анализ данные имеют большое значение, поскольку проливают свет на механизмы развития глюкозурии у пациентов с ХСН

● **Таблица 5.** Корреляционный анализ выраженности медикаментозной глюкозурии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии инГЛТ2 и клинико-лабораторных параметров в зависимости от наличия и отсутствия сахарного диабета 2-го типа

● **Table 5.** Correlation analysis of the severity of drug-induced glucosuria in patients with chronic heart failure during SGLT2 inhibitor therapy and clinical and laboratory findings according to presence/absence of type 2 diabetes mellitus

Показатель	ХСН с СД2		ХСН без СД	
	Глюкозурия	P	Глюкозурия	p
Возраст	0,025	0,796	-0,127	0,017
ИМТ	-0,250	0,025	0,010	0,913
рСКФ	-0,013	0,889	0,111	0,124
NTpro BNP	0,043	0,563	-0,064	0,387
ГН	0,191	0,001	-0,032	0,680
ХС ЛПН	-0,053	0,613	0,011	0,896
ТГ	0,086	0,388	0,284	0,002

и сопутствующими СД2 и ХБП. Так, при наличии СД2 у пациентов с ХСН гипергликемия предопределяет частоту и выраженность медикаментозной ГУ на фоне терапии инГЛТ2. Однако если у пациентов с ХСН нет СД2, то ведущим фактором становятся уровень ТГ и возраст.

Понимание механизма действия препаратов класса инГЛТ2, сопряженного с развитием ГУ и натрийурии, доказанные метаболические и органопротективные эффекты, а также широкое применение класса глифлозинов в лечении недиабетических пациентов ставят все больше вопросов о распространенности, выраженности и клинической значимости феномена ГУ. Множественные РКИ, выполненные в различных когортах больных СД2, показали,

что медикаментозная ГУ является наиболее частым побочным явлением, повышающим риски урогенитальных инфекций, что создало обоснованную настороженность врачей-клиницистов в отношении последствий назначения иНГЛТ2. Однако в последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что медикаментозная ГУ не столько нежелательное событие, сколько важнейший фармакодинамический эффект иНГЛТ2. Появление ГУ натощак может выделять группы «респондеров», выступать маркером более высокой эффективности иНГЛТ2 при ХСН и, возможно, более благоприятного отдаленного прогноза.

Медикаментозная ГУ, индуцированная этим классом препаратов, положительно коррелирует со снижением риска развития серьезных сердечно-сосудистых и почечных конечных точек [22, 23]. Так, проведенный *post-hoc* анализ исследования CREDENCE продемонстрировал, что выраженность ГУ положительно коррелировала со снижением частоты комбинированной первичной конечной точки, включающей основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) [24]. В частности, у пациентов в группе канаглифлозина, находящихся в верхнем квартile соотношения глюкозы в моче к креатинину в первый год лечения, наблюдалось наибольшее снижение первичной конечной точки (отношение рисков [ОР] 0,42; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,30–0,61), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,45; 95% ДИ 0,27–0,73) и смертности от любой причины (ОР 0,56; 95% ДИ 0,39–0,80). В исследовании L.E. Bечmann et al., в котором 112 712 пациентов из Копенгагенского городского исследования сердца и Копенгагенского общего популяционного исследования (CCHS + CGPS), 488 687 – из UK Biobank и 542 499 – из FinnGen были генотипированы для SLC5A2; 2,0% гетерозигот и 0,01% гомозигот были объединены в качестве носителей и сравнены с 98% неносителей [25]. По результатам исследования функциональный генетический вариант в SLC5A2, имитирующий ингибирование НГЛТ2, был связан с более низким риском ХСН, ИМ, ИБС и смертности от всех причин. Носители CCHS + CGPS по сравнению с неносителями имели на 31% более низкий риск ХСН, ИМ – на 21%, ИБС – на 16% и на 22% более низкий риск смертности от всех причин.

Кроме того, по некоторым данным, фармакологически индуцированная ГУ ассоциируется не только со снижением основных сердечно-сосудистых конечных точек, но и коррелирует с улучшением почечных исходов. Так, исследование C.C. Hung et al. включало 977 пациентов, из которых 769 имели ХБП стадии 4–5, 145 пациентов – ХБП без СД и 63 пациента не имели ни ХБП, ни СД. Авторы оценивали прогностическую значимость глюкозурии в отношении почечных и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП недиабетического генеза [26]. Результаты работы показали, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП 5-й стадии ассоциирована со статистически значимым снижением риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 23% (ОР 0,77; 95% [ДИ] 0,62–0,97; $p = 0,024$) и прогрессированием ХБП на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,43–0,95; $p = 0,032$) по сравнению с участниками, у которых глюкоза в моче

не выявлялась. Однако в этом исследовании не была обнаружена взаимосвязь ГУ с риском развития сердечно-сосудистых событий у участников. Авторы исследования предположили, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП может быть связана с проксимальной тубулопатией, а не только с нарушением функции транспортных белков НГЛТ2. Следовательно, данные этих исследований позволяют говорить, что медикаментозная ГУ является не просто побочным эффектом глифлозинов, а одним из предикторов «успеха» или индикатором адекватного терапевтического ответа на лечение иНГЛТ2.

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, у пациентов с ХСН медикаментозная ГУ натощак, индуцированная иНГЛТ2, выявлялась только у 1/3 пациентов и не являлась обязательным феноменом даже при наличии СД2. Распространенность медикаментозной ГУ была достоверно выше при СД2 и составила 53,52%, против 28,31% у больных с ХСН без СД2 ($p < 0,001$) и не зависела от наличия ХБП: 35,08% против 38,21% без ХБП ($p > 0,05$). При сочетании ХСН и СД2 выраженность ГУ напрямую коррелировала с уровнем ГПН, а у лиц с ХСН без СД2 – с уровнем ТГ. Мы также установили, что медикаментозная ГУ при ХСН развивалась чаще при ФВ ЛЖ $< 50\%$ и регистрировалась у 63,16% таких больных, ассоциируясь с фенотипом ХСНФВ. Таким образом, мы установили, что значимыми предикторами более высокой распространенности медикаментозной ГУ натощак у пациентов с ХСН были сопутствующий СД2 и ФВ ЛЖ $< 50\%$.

Общеизвестно, что ключевым механизмом действия глифлозинов остается блокировка реабсорбции глюкозы в почках, повышение ее выведения с мочой, а значит, развитие медикаментозной ГУ [27]. Вопрос, опосредует ли непосредственно ГУ положительные эффекты (кардио- и нефропротекцию) при ХСН или же она представляет собой лишь эпифеномен, не играющий существенной роли в реализации органопротективного действия, остается открытым. Тем не менее ГУ, вызванная применением иНГЛТ2, а также ассоциированное с ней натрийуретическое и осмодиуретическое действие логично связывать как с метаболическими, так и с плейотропными эффектами глифлозинов, включая пред- и постнагрузки на миокард, снижение системного и клубочкового давления.

ВЫВОДЫ

Наши данные показали, что пациенты с ХСН демонстрируют дифференцированную реакцию на применение иНГЛТ2, связанную с развитием медикаментозной ГУ. Это дает возможность предполагать, что медикаментозная ГУ натощак позволяет выделять категорию «респондеров» среди пациентов с ХСН и может рассматриваться в качестве предиктора более высокой эффективности терапии иНГЛТ2. Однако для уточнения роли ГУ как прогностического маркера успешности терапии иНГЛТ2 необходимо продолжать дальнейшие исследования.



Поступила / Received 01.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2025
Принята в печать / Accepted 15.09.2025

Список литературы / References

- Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:503–528. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>.
- Rhee JJ, Han J, Montez-Rath ME, Chertow GM. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and mild/moderate chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(4):1273–1281. <https://doi.org/10.1111/dom.15427>.
- Qaseem A, Obley AJ, Shamlan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2024;177(5):658–666. <https://doi.org/10.7326/M23-2788>.
- Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, Gewehr DM, Dagostin CS, Fernandes A et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(8):1044–1055. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02148-2>.
- Khunti K, Zaccardi F, Amod A, Aroda VR, Aschner P, Colagiuri S et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia*. 2025;68(1):17–28. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06254-w>.
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2024;47(1):181–206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
- Khunti K, Jabbour S, Cos X, Mudaliar S, Mende C, Bonaca M, Fioretto P. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Barriers and solutions for improving uptake in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1187–1196. <https://doi.org/10.1111/dom.14684>.
- Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364–2373. <https://doi.org/10.2215/CJN.02180311>.
- Verma S, Mudaliar S, Greasley PJ. Potential Underlying Mechanisms Explaining the Cardiorenal Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Adv Ther*. 2024;41(1):92–112. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02652-5>.
- Chase D, Eykyn TR, Shattock MJ, Chung YJ. Empagliflozin improves cardiac energetics during ischaemia/reperfusion by directly increasing cardiac ketone utilization. *Cardiovasc Res*. 2023;119(16):2672–2680. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad157>.
- Brown E, Wilding JPH, Alam U, Barber TM, Karalliedde J, Cuthbertson DJ. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Ann Med*. 2021;53(1):2072–2089. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1841281>.
- KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
- Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, de Las Fuentes L, Mukherjee D, Aggarwal NR et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;150(19):e351–e442. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001285>.
- Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005066. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005066>.
- Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sørensen J et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129–2141. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459>.
- Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MW, Gamble JM. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score-matched Population-based Cohort Study. *Can J Diabetes*. 2022;46(4):392–403. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.12.005>.
- Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MW, Gamble JM. Five comparative cohorts to assess the risk of genital tract infections associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors initiation in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2022;39(8):e14858. <https://doi.org/10.1111/dme.14858>.
- Yang H, Choi E, Park E, Na E, Chung SY, Kim B, Han SY. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(1):e00910. <https://doi.org/10.1002/prp.2.910>.
- Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):8–42. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14857>.
- Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Глюкозурия как основного механизма ассоциированного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства? *Медицинский совет*. 2024;18(16):172–182. <https://doi.org/10.21518/ms2024-435>.
- Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there cause for concern? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;16:172–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-435>.
- Li CX, Liu TT, Zhang Q, Xie Q, Geng XH, Man CX et al. Safety of sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Front Pharmacol*. 2023;14:1275060. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1275060>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- Gorgojo-Martínez JJ, Górriz JL, Cebrián-Cuenca A, Castro Conde A, Velasco Arribas M. Clinical Recommendations for Managing Genitourinary Adverse Effects in Patients Treated with SGLT-2 Inhibitors: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med*. 2024;13(21):6509. <https://doi.org/10.3390/jcm13216509>.
- Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M. Genetic variation in solute carrier family 5 member 2 mimicking sodium-glucose co-transporter 2-inhibition and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: reduced risk not explained by lower plasma glucose. *Cardiovasc Res*. 2023;119(14):2482–2493. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad122>.
- Hung CC, Lin HY, Lee JJ, Lim LM, Chiu YW, Chiang HP et al. Glycosuria and Renal Outcomes in Patients with Nondiabetic Advanced Chronic Kidney Disease. *Sci Rep*. 2016;6:39372. <https://doi.org/10.1038/srep39372>.
- Vaduganathan M, Cannon CP, Jardine MJ, Heerspink HJL, Arnott C, Neuen BL et al. Effects of canagliflozin on total heart failure events across the kidney function spectrum: Participant-level pooled analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(9):1967–1975. <https://doi.org/10.1002/ehf2.3292>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова

Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова, Т.Н. Маркова

Написание текста – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова

Сбор и обработка материала – М.Я. Измайлова, К.П. Капанжи, П.Б. Качалова

Обзор литературы – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова

Редактирование – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova

Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova, Tatiana N. Markova

Text development – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova

Collection and processing of material – Maryam Ya. Izmaylova, Kristina P. Kapanzhi, Patimat B. Kachalova

Literature review – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova

Editing – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Марьям Ярагиевна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Капанжи Кристина Павловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kristina_litvinov@mail.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, ул. Долгоруковская, д. 4; markovatn18@yandex.ru

Качалова Патимат Байсунгуровна, клинический ординатор кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, ул. Долгоруковская, д. 4; pyatachok2500@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

Kristina P. Kapanzhi, Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kristina_litvinov@mail.ru

Tatiana N. Markova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; markovatn18@yandex.ru

Patimat B. Kachalova, Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; pyatachok2500@mail.ru

Роль сахарного диабета в течении и осложнениях беременности: обзор литературы

Д.А. Ахментаева✉, ahmentaeva.d@kaznmu.kz, Ж.Ж. Токтарова, А.К. Ижанова, М.О. Токбулатова, А.Х. Исабекова, Г.Х. Жансарина

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94

Резюме

Введение. Гипергликемия является одним из наиболее распространенных осложнений беременности во всем мире. Наибольшую долю пациенток составляют женщины с гестационным сахарным диабетом, следом идут беременные с ранее диагностированным диабетом 1-го и 2-го типа. Ведение таких случаев представляет сложную клиническую задачу, требующую тесного взаимодействия специалистов различных направлений.

Цель. Проанализировать тактику ведения беременных при сахарном диабете, оценить предрасполагающие факторы риска. **Материалы и методы.** Был проведен анализ современных публикаций с акцентом на роль сахарного диабета в развитии осложнений при беременности за период с января 2015 г. по март 2025 г.

Для анализа были использованы базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Поиск осуществлялся по ключевым словам: gestational diabetes mellitus, pregnancy complications, metabolic disorders, maternal-fetal outcomes, prevention of diabetes in pregnancy.

Результаты. Уровень метаболического контроля на этапе планирования беременности оказывает значительное влияние на ее течение и исход у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Предгравидарная подготовка и профессиональное сопровождение квалифицированных специалистов играют ключевую роль, зачастую превосходя по значимости использование современных технологий, таких как инсулиновые помпы и системы непрерывного мониторинга глюкозы.

Заключение. Несмотря на существующие методы профилактики и лечения, остается необходимость дальнейшего изучения индивидуализированных подходов к ведению беременных с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет (ГСД), осложнения беременности, нарушения обмена веществ, исходы для матери и плода, профилактика диабета во время беременности

Для цитирования: Ахментаева ДА, Токтарова ЖЖ, Ижанова АК, Токбулатова МО, Исабекова АХ, Жансарина ГХ. Роль сахарного диабета в течении и осложнениях беременности: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2025;19(16):188–194. <https://doi.org/10.21518/ms2025-426>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of diabetes mellitus in the course and complications of pregnancy: A literature review

Dana A. Akhmentayeva✉, ahmentaeva.d@kaznmu.kz, Zhanar Zh. Toktarova, Aygyul K. Izhanova, Meiramgul O. Tokbulatova, Assel H. Issabekova, Galiya Kh. Zhansarina

Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Hyperglycemia is one of the most common pregnancy complications worldwide. The largest proportion of patients are women with gestational diabetes mellitus, followed by pregnant women with previously diagnosed type 1 and type 2 diabetes. Managing such cases is a complex clinical task requiring close cooperation between specialists in various fields.

Aim. To analyze the tactics of managing pregnant women with diabetes mellitus to assess predisposing risk factors.

Materials and methods. The analysis of modern data was carried out with an emphasis on the role of diabetes mellitus in developing complications during pregnancy.

The databases PubMed, Scopus, Web of Science, and eLibrary were used for the analysis. The search was carried out by keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy complications, metabolic disorders, maternal-fetal outcomes, prevention of diabetes in pregnancy.

Results. The level of metabolic control at the stage of pregnancy planning has a significant impact on its course and outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Pre-pregnancy training and professional support of qualified specialists play a key role, often surpassing the use of modern technologies such as insulin pumps and continuous glucose monitoring systems.

Conclusion. Despite the existing methods of prevention and treatment, there remains a need for further study of individualized approaches to the management of pregnant women with metabolic disorders.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy complications, metabolic disorders, maternal and fetal outcomes, diabetes prevention during pregnancy

For citation: Akhmentayeva DA, Toktarova ZhZh, Izhanova AK, Tokbulatova MO, Issabekova AH, Zhansarina GK. The role of diabetes mellitus in the course and complications of pregnancy: A literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):188–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-426>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболические нарушения при беременности представляют серьезную проблему в акушерстве, поскольку могут оказывать неблагоприятное влияние как на состояние матери, так и на внутриутробное развитие плода. Одним из наиболее распространенных таких нарушений является сахарный диабет (СД), который может быть диагностирован еще до зачатия (СД 1-го и 2-го типа) либо впервые выявляться во время беременности в виде гестационного сахарного диабета (ГСД) [1].

ГСД определяется как нарушение толерантности к глюкозе, выявленное впервые во время беременности [2]. Несмотря на разницу в распространенности данного состояния в разных странах, ГСД бесспорно является одним из наиболее частых осложнений гестационного периода, затрагивая, по данным эпидемиологических исследований, до 17–20% беременностей в мире [3]. Это состояние связано с повышенным риском осложнений как для матери, так и для плода, а также с отдаленными негативными последствиями для их здоровья.

Основными факторами риска развития заболевания являются поздний срок беременности, наличие диабета в семейном анамнезе, избыточный вес, ожирение и чрезмерная прибавка в весе в период беременности [4]. Дополнительными факторами риска являются избыточная калорийность рациона, увеличение жировой массы и снижение уровня физической активности [5].

Ведущим направлением лечения остаются немедикаментозные методы, включающие рациональную диету и модификацию образа жизни, в то время как необходимость инсулинотерапии возникает при неэффективности указанных мероприятий. Несмотря на широкое освещение вопросов диагностики и тактики ведения ГСД в литературе [2, 6], особого внимания заслуживает проблема долгосрочных последствий перенесенного ГСД, которая до настоящего времени остается актуальной темой для дискуссий.

Наиболее изученным и клинически значимым отдаленным последствием ГСД является повышение риска развития нарушений углеводного обмена, включая нарушение толерантности к глюкозе и манифестный СД 2-го типа [7]. В то же время современные исследования акцентируют внимание на широком спектре других потенциальных осложнений, требующих систематического наблюдения и профилактики. В этой связи особая роль отводится врачам первичного звена, обеспечивающим долгосрочное диспансерное наблюдение женщин с перенесенным ГСД. **Цель** работы – проанализировать тактику ведения беременных при сахарном диабете, оценить predisposing факторы риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ современных данных о метаболических нарушениях при беременности с акцентом на роль СД в развитии осложнений и мерах профилактики. Основой работы послужил литературный обзор научных публикаций, включающих клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы за период с января 2015 г. по март 2025 г.

Для анализа были использованы базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Поиск осуществлялся по ключевым словам: gestational diabetes mellitus, pregnancy complications, metabolic disorders, maternal-fetal outcomes, prevention of diabetes in pregnancy.

Критерии включения:

- публикации в рецензируемых журналах на английском или русском языке;
- оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы;
- работы, посвященные течению беременности при СД 1-го и 2-го типа, а также ГСД;
- статьи, содержащие данные о связанных с диабетом осложнениях у матери и/или плода.

Критерии исключения:

- исследования, не касающиеся исходов беременности;
- статьи с недостаточными клиническими или статистическими данными.

Первичный поиск дал 543 публикации. После удаления дубликатов и оценки по критериям включения / исключения было отобрано 33 статьи для финального анализа. Основное внимание уделялось типу диабета, срокам возникновения, влиянию на течение беременности и характеру осложнений у матери и плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Скрининг и ранняя диагностика. Женщины, у которых на ранних сроках беременности (до 20-й нед. гестации) выявлен уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, случайная концентрация глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л или показатель HbA1c $\geq 6,5\%$, должны классифицироваться как пациентки с манифестным СД и получать соответствующую терапию в соответствии с клиническими протоколами Республики Казахстан.

Скрининг на ранее не выявленный СД 2-го типа на первом пренатальном осмотре особенно важен для женщин из групп высокого риска. К ним относятся пациентки с отягощенным анамнезом (ГСД или предиабет в прошлом, врожденные пороки развития у плода, мертворождение, повторные самопроизвольные аборты, рождение

крупного плода >4500 г), а также женщины с ожирением, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, возрастом старше 35 лет и клиническими признаками диабета (глюкозурия) [8].

Диагностика ГСД осуществляется с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы [5]. Диагноз ГСД устанавливается при уровне глюкозы в плазме натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, через 60 мин $\geq 10,0$ ммоль/л и через 120 мин $\geq 8,5$ ммоль/л. Для подтверждения диагноза достаточно одного повышенного показателя, после чего требуется тщательный контроль углеводного обмена. В соответствии с клиническими протоколами Республики Казахстан, при наличии факторов высокого риска проведение ПГТТ возможно уже в первом триместре, однако, обязательным он является для всех беременных на сроке 24–28 нед. [4, 6, 9].

Помимо метаболического контроля, ведение беременных с ГСД требует регулярного акушерского наблюдения и ультразвукового мониторинга состояния плода с целью минимизации риска осложнений и перинатальной смертности. У новорожденных, рожденных от матерей с ГСД, необходимо проводить скрининг на гипогликемию и при необходимости назначать соответствующую терапию.

Через 4–12 нед. после родов всем женщинам, перенесшим ГСД, рекомендуется пройти повторный ПГТТ для выявления возможных нарушений углеводного обмена, сохраняющихся после беременности [10].

Влияние сахарного диабета на течение беременности. ГСД повышает частоту преждевременных родов, развитие преэклампсии, необходимость интенсивной терапии для новорожденных, а также показатели углеводного обмена у плода, включая концентрацию С-пептида в пуповинной крови как маркер фетальной гиперинсулинемии. Установлена прямая зависимость между уровнем гликемии матери во время ПГТТ и частотой указанных осложнений.

Также ретроспективный анализ выявил статистически значимую положительную ассоциацию между уровнем глюкозы и риском макросомии плода, дистоции плечиков, родовых травм, неонатальной гипогликемии, а также гипербилирубинемии, что подтверждает влияние гипергликемии во время беременности на неонатальные исходы [11].

Подходы к лечению ГСД и влияние терапии ГСД на течение беременности. Инсулинотерапия остается золотым стандартом лечения гестационного сахарного диабета (ГСД), поскольку доказала эффективность в достижении целевых показателей гликемии без негативного влияния на плод. Использование инсулина снижает риск макросомии, неонатальной гипогликемии и кесарева сечения. Однако терапия требует тщательного мониторинга и индивидуального подбора доз для минимизации риска гипогликемии у матери [12].

В последние годы обсуждается возможность применения пероральных сахароснижающих препаратов, разрешенных при беременности, таких как метформин и глибенкламид. Метформин улучшает чувствительность к инсулину и ассоциирован с меньшей прибавкой массы тела у матери, а также снижением риска преэклампсии. Тем не менее, он свободно проходит через плаценту, что

требует осторожности и оценки потенциального влияния на долгосрочное метаболическое здоровье ребенка. Глибенкламид также применяется в отдельных случаях, но его использование связано с более высоким риском неонатальной гипогликемии по сравнению с инсулином [13].

Жесткие критерии диагностики и контроля ГСД обусловлены необходимостью предотвращения метаболических осложнений как у матери, так и у плода. Даже умеренное превышение норм гликемии повышает вероятность макросомии, респираторного дистресс-синдрома и метаболических нарушений у новорожденных. Поэтому международные рекомендации (IADPSG, BO3, ADA) предусматривают более строгие диагностические пороги, что позволяет своевременно начать терапию и снизить риск отдаленных метаболических последствий.

Выбор терапии при ГСД направлен на достижение баланса между эффективным контролем гликемии и минимизацией рисков для матери и ребенка, что обуславливает необходимость строгих диагностических и терапевтических критериев. Важным аспектом акушерского наблюдения является регулярный контроль роста плода с помощью УЗИ и доплерометрии, планирование родоразрешения (при макросомии может быть рекомендовано кесарево сечение), а также контроль состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде. Важным аспектом акушерского наблюдения является регулярный контроль роста плода с помощью УЗИ и доплерометрии, планирование родоразрешения (при макросомии может быть рекомендовано кесарево сечение), а также контроль состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде [9, 11, 12].

Решение о проведении индукции родов в период с 38 + 0 по 40 + 0 нед. беременности должно приниматься индивидуально, с учетом клинической ситуации. При этом учитываются потребность в инсулинотерапии, данные ультразвукового исследования (предполагаемый вес плода, показатели доплерографии, объем околоплодных вод), а также наличие у матери сопутствующих заболеваний, таких как преэклампсия, и особенности течения предыдущих беременностей [10, 13].

Индукцию родов до 38 + 0 нед. по причине недостаточного контроля гликемии следует избегать, т. к. это может увеличить риск осложнений, связанных с преждевременными родами. Вместо этого необходимо проводить пренатальную коррекцию уровня глюкозы, чтобы оптимизировать метаболическое состояние матери и плода.

В случае недостаточного соблюдения здорового образа жизни следует незамедлительно начать медикаментозную терапию. Инсулин предпочтительнее пероральных препаратов для снижения уровня глюкозы, поскольку он обеспечивает лучшие результаты и не вызывает отторжения плаценты [11, 13, 14].

При начале инсулинотерапии пациентка должна быть информирована о симптомах и риске гипогликемии, а также о правильных действиях в такой ситуации. Недостаточная приверженность регулярному самостоятельному измерению уровня глюкозы в крови повышает риск развития преэклампсии.

Долгосрочные риски у женщин с гестационным сахарным диабетом:

1. Метаболический риск. Одним из наиболее значимых факторов прогноза является высокая вероятность повторного развития ГСД при последующих беременностях, достигающая 50% [14, 15]. Однако еще большую клиническую настороженность вызывает установившийся факт достоверно повышенного риска формирования хронических нарушений углеводного обмена.

Крупный метаанализ, охвативший более 600 тыс. женщин, позволил количественно оценить этот риск и выделить ключевые модифицируемые и немодифицируемые факторы. Согласно результатам анализа, относительный риск развития СД2 у женщин с анамнезом ГСД возрастает в 7,5 раза по сравнению с популяцией женщин без ГСД, причем наибольшая вероятность манифестации приходится на первые 5 лет после родоразрешения. Наиболее значимые предикторы формирования СД включают возраст матери старше 35 лет, наличие отягощенного семейного анамнеза по СД2, а также избыточную массу тела или ожирение. Дополнительно подчеркивается вклад этнической принадлежности: у женщин азиатского и африканского происхождения риск манифестации метаболических нарушений оказывается значительно выше [16].

Особую ценность для оценки долгосрочных метаболических исходов представляет исследование, выполненное в рамках продолжения международного проекта HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) [17]. В это когортное исследование были включены 4697 женщин с последующим наблюдением на протяжении в среднем 11 лет. Диагноз ГСД был установлен у 14% участниц в рамках первичной фазы HAPO, основанной на критериях Международной ассоциации диабета и беременности (IADPSG).

Результаты последующего наблюдения убедительно продемонстрировали, что даже умеренная гестационная гипергликемия является достоверным предиктором формирования нарушений углеводного обмена спустя годы после беременности. Данные исследования подчеркивают необходимость активного диспансерного наблюдения женщин с перенесенным ГСД и раннего внедрения профилактических стратегий для предупреждения развития СД2 [18].

2. Сердечно-сосудистый риск. Особое внимание в контексте долгосрочных последствий ГСД уделяется сердечно-сосудистым осложнениям. Проспективное когортное исследование CARDIA было направлено на оценку риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с перенесенным ГСД [19]. В исследование была включена выборка из 1000 женщин, которые неоднократно проходили ПГТТ с интервалами в 5 лет, а также определялся уровень кальцификации коронарных артерий (ККА) посредством компьютерной томографии на 15, 20 и 25-й годы наблюдения.

В общей сложности ККА была выявлена у 16% участниц. Причем наличие хотя бы одного нарушения углеводного обмена (НУО) отмечалось у 25% женщин с выявленным ККА по сравнению с 15% среди женщин без ККА ($p = 0,005$). Доля женщин с коронарной кальцификацией

не зависела от степени нарушения толерантности к глюкозе у женщин с ГСД, однако, среди женщин без ГСД частота ККА достоверно возрастала при нарастании степени нарушений углеводного обмена ($p = 0,003$). Особенно показательны данные для женщин с нормогликемией к моменту завершения наблюдения: кальцификация коронарных артерий была выявлена у 28% женщин с ГСД в анамнезе против 13% у женщин без ГСД ($p = 0,002$).

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что наличие ГСД ассоциировано с достоверно более высоким риском коронарных заболеваний, даже при сохранении нормального уровня гликемии спустя годы после родов. Отмечено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается практически вдвое независимо от социально-демографических характеристик и факторов образа жизни (курение, употребление алкоголя, гиподинамия и др.). ГСД, вероятно, оказывает непосредственное негативное влияние на сосудистую стенку за счет механизмов инсулинорезистентности и системного воспаления, способствуя формированию атеросклеротических изменений.

Кроме того, женщины с ГСД чаще имеют сопутствующие метаболические нарушения – повышение артериального давления и дислипидемию, что дополнительно усиливает риск кардиоваскулярных заболеваний [11].

3. Почечный риск. Среди отдаленных последствий ГСД особое внимание привлекает повышенный риск формирования хронической болезни почек (ХБП). Одно из первых проспективных исследований, посвященных данной проблеме, включало анализ экскреции альбумина с мочой и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 820 женщин с перенесенным ГСД при среднем сроке наблюдения более 20 лет. ХБП была диагностирована у 13% пациентов, преимущественно за счет развития патологической альбуминурии как раннего маркера эндотелиальной дисфункции [20].

Анализ подтвердил существование устойчивой связи между перенесенным ГСД и нарушением почечной функции, даже при отсутствии последующего диабета [21, 22]. Типичным ранним проявлением выступала гиперфльтрация, рассматриваемая как независимый предиктор прогрессирующего снижения фильтрационной способности почек. У женщин, у которых в дальнейшем развивался СД, наблюдалось статистически значимое увеличение уровня альбумина в моче, что указывает на более выраженное поражение почечной паренхимы.

В патогенезе установленных нарушений ключевую роль играют хроническое субклиническое воспаление, дисфункция сосудистого эндотелия и метаболические расстройства, ассоциированные с инсулинорезистентностью и ожирением [23]. На сегодняшний день ГСД рассматривается преимущественно как суррогатный маркер высокой вероятности развития ХБП, тогда как непосредственное причинно-следственное влияние остается предметом научной дискуссии. Однако кумулятивное сочетание ГСД и последующих нарушений углеводного обмена достоверно коррелирует с экспоненциальным увеличением риска почечной патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают значительное влияние метаболических нарушений, в частности СД, на течение и исходы беременности.

Кроме того, выявлено значительное влияние СД на развитие макросомии плода, что повышает вероятность осложнений в родах. Согласно полученным данным, макросомия встречается в 2–4 раза чаще у детей матерей с ГСД, что согласуется с результатами исследований, указывающими на связь между гипергликемией во время беременности и чрезмерной продукцией инсулина у плода, способствующей его аномальному росту. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция метаболических нарушений имеют решающее значение для снижения риска неблагоприятных исходов беременности [24].

Инсулинотерапия остается основным методом лечения ГСД при неэффективности диетотерапии, поскольку инсулин, вследствие своего молекулярного веса, не проникает через плаценту и не оказывает прямого влияния на плод [25]. Несмотря на доказанную эффективность, этот метод требует многократных подкожных инъекций (4–5 раз в день), регулярного контроля гликемии (4–6 измерений в сут.) и постоянного мониторинга со стороны эндокринологов, иногда с необходимостью госпитализации. Кроме того, инсулинотерапия сопряжена с риском гипогликемии у матери и значительными финансовыми затратами [26].

В последние годы рассматривались альтернативные методы лечения с применением пероральных гипогликемических препаратов. Метформин, относящийся к классу бигуанидов, проникает через плацентарный барьер, однако, не оказывает долгосрочного негативного воздействия на плод. Тем не менее его эффективность в контроле гликемии достигает лишь 54%, что ограничивает его использование как самостоятельного средства терапии [27]. Другой класс препаратов – производные сульфонилмочевины предлагаются как более доступная альтернатива, не требующая строгих диетических ограничений и постоянного

мониторинга гликемии. Однако, несмотря на схожую с инсулином эффективность в контроле гликемии и сопоставимую частоту неонатальных осложнений [28], большинство европейских стран не рекомендуют его применение из-за методологических ограничений имеющихся исследований, недостаточных для доказательства безопасности терапии [29].

В связи с этим необходимы дальнейшие перспективные исследования, направленные на оценку влияния новых диагностических критериев и тактик терапии и их эффективности в предотвращении неблагоприятных исходов беременности [30]. Основные рекомендации включают контроль массы тела, сбалансированное питание и поддержание достаточной физической активности [31]. Также необходим регулярный мониторинг состояния здоровья детей, поскольку исследования свидетельствуют о повышенном риске развития ожирения и нарушений углеводного обмена у потомства [32, 33]. Важно вовлекать в профилактические мероприятия всю семью, формируя устойчивые привычки здорового образа жизни, что может снизить вероятность развития метаболических нарушений у будущих поколений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующие методы профилактики и лечения, остается необходимость дальнейшего изучения индивидуализированных подходов к ведению беременных с метаболическими нарушениями. Особое внимание следует уделить раннему скринингу и разработке персонализированных стратегий ведения, учитывающих сочетание метаболических и эндокринных факторов риска. Такой комплексный подход позволит не только снизить частоту осложнений во время беременности, но и уменьшить вероятность развития СД и сопутствующих заболеваний в будущем.



Поступила / Received 06.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2025

Принята в печать / Accepted 22.09.2025

Список литературы / References

- Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):115–128. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02181-9>.
- Дурманова АК, Нурбекова АА, Идрисов АС, Бапаева ГБ, Аблаев ЖА Жетимкаримов ГЕ и др. Сахарный диабет при беременности, в родах и послеродовом периоде. Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2024 (Казахстан). Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-при-беременности-в-родах-и-послеродовом-периоде-кп-рк-2024/18226>.
- Амирбекова ЖТ, Григорян НС, Айдарханова ДС, Кидралиева АН, Сайдазимова ФЗ. Продолжительность приема фолиевой кислоты и риск гестационного сахарного диабета. *Репродуктивная медицина*. 2023;(2):68–75. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2023.68-75>. Amirbekova ZhT, Grigoryan NS, Aidarkhanova DS, Kidralieva AN, Saidazimova FZ. Duration of folic acid intake and risk of gestational diabetes mellitus. *Reproductive Medicine*. 2023;(2):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.2.2023.68-75>.
- Kleinwechter H, Nolte A, Demandt N. Diabetes mellitus and pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2023;148(1-2):26–34. <https://doi.org/10.1055/a-1774-9038>.
- Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R et al. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes Care*. 2016;39(7):e90–92. <https://doi.org/10.2337/dc16-0200>.
- Viñals C, Zambón D, Yago G, Domenech M, Ortega E. Secondary hypertriglyceridemia. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(Suppl. 2):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.006>.
- Bujold L, Audibert F, Chaillet N. Impact of Gestational Weight Gain Recommendations for Obese Women on Neonatal Morbidity. *Am J Perinatol*. 2024;41(9):1251–1260. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748844>.
- Durst JK, Sutton AL, Cliver SP, Tita AT, Biggio JR. Impact of Gestational Weight Gain on Perinatal Outcomes in Obese Women. *Am J Perinatol*. 2016;33(9):849–855. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579650>.
- Senat MV, Deruelle P. Gestational diabetes. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(4):244–247. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.01.009>.
- Guillén-Sacoto MA, Barquiel B, Hillman N, Burgos MÁ, Herranz L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(6):319–327. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.011>.
- Roca-Rodríguez MDM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero Á, Murri M, García-Palacios MV, García-Valero MDA, Tinahones FJ, Aguilar-Diosdado M. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(1):18–25. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.003>.

12. Schumm-Draeger PM. What to consider for women with diabetes mellitus. *MMW Fortschr Med.* 2023;165(11):61–64. <https://doi.org/10.1007/s15006-023-2657-x>.
13. Sontag I, Adamek EH. More complications in gestational diabetes. *MMW Fortschr Med.* 2023;165(Suppl. 3):31. <https://doi.org/10.1007/s15006-023-3079-5>.
14. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
15. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>.
16. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>.
17. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2019;42(3):381–392. <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>.
18. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pfeiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(17):10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>.
19. Gunderson EP, Sun B, Catov JM, Carnethon M, Lewis CE, Allen NB et al. Gestational Diabetes History and Glucose Tolerance After Pregnancy Associated With Coronary Artery Calcium in Women During Midlife: The CARDIA Study. *Circulation.* 2021;143(10):974–987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047320>.
20. Dehmer EW, Phadnis MA, Gunderson EP, Lewis CE, Bibbins-Domingo K, Engel SM et al. Association Between Gestational Diabetes and Incident Maternal CKD: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(1):112–122. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.015>.
21. Mustafa HJ, Seif K, Javanani A, Aghajani F, Orlinsky R, Alvarez MV, Ryan A, Crimmins S. Gestational weight gain below instead of within the guidelines per class of maternal obesity: a systematic review and meta-analysis of obstetrical and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(5):100682. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100682>.
22. Dalfrá MG, Burlina S, Lapolla A. Weight gain during pregnancy: A narrative review on the recent evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109913. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109913>.
23. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022;43(5):763–793. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>.
24. Hofer OJ, Martis R, Alsweiler J, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):CD011624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011624.pub3>.
25. Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD012202. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012202.pub2>.
26. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(5):523–531. <https://doi.org/10.1111/aogs.14523>.
27. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>.
28. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
29. Mallardo M, Ferraro S, Daniele A, Nigro E. GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines. *Mol Biol Rep.* 2021;48(12):8171–8180. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06785-0>.
30. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
31. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>.
32. Perišić MM, Vladimir K, Karpov S, Štorga M, Mostashari A, Khanin R. Polygenic Risk Score and Risk Factors for Gestational Diabetes. *J Pers Med.* 2022;12(9):1381. <https://doi.org/10.3390/jpm12091381>.
33. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):207–217. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.02.002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Ахментаева, Ж.Ж. Токтарова, А.К. Ижанова, М.О. Токбулатова, А.Х. Исабекова, Г.Х. Жансарина

Концепция и дизайн исследования – Д.А. Ахментаева, Ж.Ж. Токтарова

Написание текста – Д.А. Ахментаева, М.О. Токбулатова, Г.Х. Жансарина

Сбор и обработка материала – Д.А. Ахментаева, М.О. Токбулатова

Обзор литературы – Д.А. Ахментаева, А.Х. Исабекова, А.К. Ижанова

Анализ материала – Д.А. Ахментаева, М.О. Токбулатова

Редактирование – Д.А. Ахментаева, Ж.Ж. Токтарова

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Ахментаева, Ж.Ж. Токтарова, А.К. Ижанова, М.О. Токбулатова, А.Х. Исабекова, Г.Х. Жансарина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dana A. Akhmentayeva, Zhanar Zh. Toktarova, Aygyul K. Izhanova, Meiramgul O. Tokbulatova, Assel H. Issabekova, Galiya Kh. Zhansarina

Study concept and design – Dana A. Akhmentayeva, Zhanar Zh. Toktarova

Text development – Dana A. Akhmentayeva, Meiramgul O. Tokbulatova, Galiya Kh. Zhansarina

Collection and processing of material – Dana A. Akhmentayeva, Meiramgul O. Tokbulatova

Literature review – Dana A. Akhmentayeva, Assel H. Issabekova, Aygyul K. Izhanova

Material analysis – Dana A. Akhmentayeva, Meiramgul O. Tokbulatova

Editing – Dana A. Akhmentayeva, Zhanar Zh. Toktarova

Approval of the final version of the article – Dana A. Akhmentayeva, Zhanar Zh. Toktarova, Aygyul K. Izhanova, Meiramgul O. Tokbulatova, Assel H. Issabekova, Galiya Kh. Zhansarina

Информация об авторах:

Ахментаева Дана Алимхановна, к.м.н., эндокринолог высшей категории, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0000-0001-9395-8397>; ahmentaeva.d@kaznmu.kz

Токтарова Жанар Жанибековна, к.м.н., терапевт высшей категории, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0000-0003-1540-8642>; aizere_09@mail.ru

Ижанова Айгюль Куандыковна, к.м.н., терапевт высшей категории, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0000-0003-0589-0148>; aygul-izhanova@mail.ru

Токбулатова Мейрамгуль Орынбеккызы, к.м.н., кардиолог высшей категории, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0000-0003-3859-4812>; tokbulatova.m@kaznmu.kz

Исабекова Асель Хозедиасовна, к.м.н., кардиолог высшей категории, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0000-0002-3172-3610>; isabekova.ah@mail.ru

Жансарина Галия Хамитовна, к.м.н., доцент, терапевт высшей категории, профессор кафедры внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе Би, д. 94; <https://orcid.org/0009-0009-5192-0652>; galiya@zhansarin.kz

Information about the authors:

Dana A. Akhmentayeva, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-9395-8397>; ahmentaeva.d@kaznmu.kz

Zhanar Zh. Toktarova, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Highest Category, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-1540-8642>; aizere_09@mail.ru

Aygyul K. Izhanova, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Highest Category, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-0589-0148>; aygul-izhanova@mail.ru

Meiramgul O. Tokbulatova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-3859-4812>; tokbulatova.m@kaznmu.kz

Assel H. Issabekova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Highest Category, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0002-3172-3610>; isabekova.ah@mail.ru

Galiya Kh. Zhansarina, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Highest Category, Professor, Department of Internal Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; <https://orcid.org/0009-0009-5192-0652>; galiya@zhansarin.kz

Влияние семаглутида и тирзепатида на скелетную мускулатуру: существенная польза или значительный риск?

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

С.Б. Шустов, <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>, sbs5555@mail.ru

К.В. Петранков , <https://orcid.org/0000-0001-7244-4303>, petrnakovk@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Инcretиновые препараты (арГПП-1 и арГИП/арГПП-1) совершили прорыв в лечении ожирения, продемонстрировав значительную эффективность в снижении массы тела и улучшении кардиометаболических параметров. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что помимо гастроинтестинальных нежелательных явлений, эти препараты могут способствовать уменьшению количества мышечной массы, потенциально ухудшая метаболический статус пациентов. Существует неоднородность в имеющихся данных об эффектах терапии на основе инcretинов на изменения сухой массы в клинических испытаниях: в некоторых исследованиях снижение сухой массы составляет от 40 до 60% от общего потерянного веса, тогда как в других наблюдается снижение примерно на 15% или менее. Существует несколько потенциальных причин, лежащих в основе этой неоднородности, включая популяционные, лекарственно-специфические/молекулярные и сопутствующие эффекты. Кроме того, изменения в сухой массе не всегда могут отражать изменения в мышечной массе, поскольку данный критерий включает не только мышцы, но и органы, кости, жидкости и воду в жировой ткани. Снижение количества мышечной массы имеет особое значение для пожилых больных и пациентов с саркопеническим ожирением, у которых дополнительная потеря мышечной ткани может представлять серьезный риск. В настоящем обзоре приводится обширная доказательная база исследований влияния арГПП-1 и арГИП/арГПП-1 на композиционный состав тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и/или ожирением, излагаются основные патофизиологические механизмы изменения мышечной ткани при ожирении и снижении веса. На основе современных исследований объективизируется снижение количества мышечной массы и обосновывается положительное влияние уменьшения веса на функцию мышц. Предлагаются научно обоснованные стратегии минимизации потенциальных нежелательных явлений для скелетной мускулатуры. Отдельно обсуждаются подходы к инициации и проведению терапии инcretиновыми препаратами у лиц с саркопеническим ожирением.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, саркопения, снижение массы тела, мышечная масса, снижение мышечной массы, агонисты рецепторов ГПП-1, агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1

Для цитирования: Салухов ВВ, Шустов СБ, Петранков КВ. Влияние семаглутида и тирзепатида на скелетную мускулатуру: существенная польза или значительный риск? *Медицинский совет*. 2025;19(16):195–206. <https://doi.org/10.21518/ms2025-467>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The impact of semaglutide and tirzepatide on skeletal muscle: Significant benefit or substantial risk?

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Sergey B. Shustov, <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>, sbs5555@mail.ru

Kirill V. Petrankov , <https://orcid.org/0000-0001-7244-4303>, petrnakovk@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Injectable incretin therapies (GLP-1 receptor agonists and GIP/GLP-1 dual agonists) have made a breakthrough in the treatment of obesity, demonstrating significant efficacy in weight reduction and improvement of cardiometabolic parameters. Numerous studies indicate that, in addition to gastrointestinal adverse events, these medications may contribute to a reduction in muscle mass, potentially worsening the metabolic status of patients. There is heterogeneity in the available data on the effects of incretin-based therapies on changes in lean mass in clinical trials: some studies report decreases in lean mass of 40% to 60% of total weight loss, while others show decreases in lean mass of approximately 15% or less of total weight loss. There are several potential reasons for this heterogeneity, including population-specific, drug-specific/molecular, and co-occurring effects. Furthermore, changes in lean mass may not always reflect changes in muscle mass, as this measure includes not only muscle but also organs, bone, fluids, and adipose tissue water. This is particularly relevant for elderly patients and those with sarcopenic obesity, for whom additional loss of muscle tissue can pose a serious risk. This review provides an extensive evidence base from studies examining the effects of GLP-1 receptor agonists and GIP/GLP-1 dual agonists on body composition in patients with type 2 diabetes and/or obesity, outlining the key pathophysiological mechanisms of muscle tissue alteration in obesity.

and weight loss. Based on current research, the reduction in muscle mass is discussed, along with the positive effects of weight loss on muscle function. Scientifically grounded strategies are proposed to minimize potential adverse effects on skeletal muscle. Approaches for initiating and conducting incretin therapy in individuals with sarcopenic obesity are discussed separately.

Keywords: obesity, type 2 diabetes, sarcopenia, weight loss, muscle mass, reduction in muscle mass, GLP-1 receptor agonists, GIP/GLP-1 receptor agonists

For citation: Salukhov VV, Shustov SB, Petrankov KV. The impact of semaglutide and tirzepatide on skeletal muscle: Significant benefit or substantial risk? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):195–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-467>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарным диабетом 2-го типа (СД2) страдают более 500 млн людей во всем мире, и, по прогнозам, к 2045 г. эта цифра вырастет до 750 млн [1]. Не вызывает сомнений тесная связь между развитием и прогрессированием СД2 и ожирением: приблизительно 85–90% людей с СД2 имеют эту ассоциацию [2]. Глобальные показатели возникновения ожирения также неуклонно растут [3], неизбежно способствуя увеличению распространенности СД2. Также известно, что снижение массы тела однозначно ведет к улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2 [4], а также к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с СД2, так и у лиц с ожирением [5].

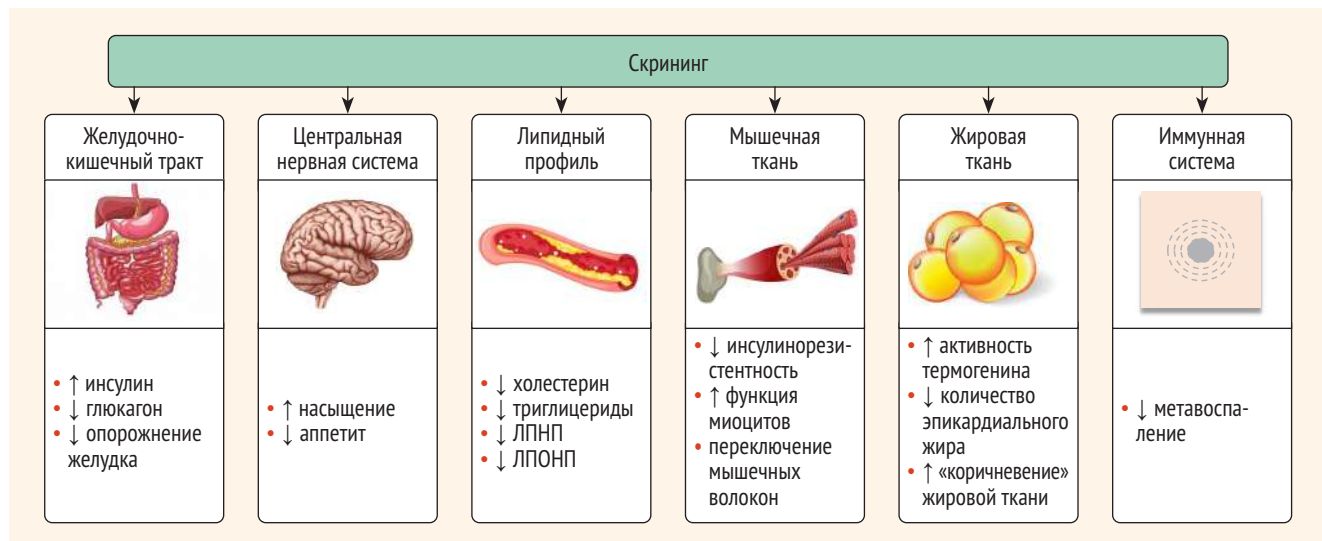
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), такие как семаглутид, а также двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1 (арГИП/арГПП-1) тирзепатид представляют собой инкретиновые препараты – классы лекарственных препаратов, которые широко используются как для лечения СД2, так и ожирения. Их сахароснижающее действие основано на стимуляции секреции инсулина с протективным влиянием на функцию бета-клеток поджелудочной железы, а также обусловлено снижением секреции глюкагона из альфа-клеток [6, 7]. Кроме того, препараты инкретинового ряда замедляют опорожнение

желудка за счет ингибирования его перистальтики при одновременном повышении тонуса привратника и увеличения постпрандиального объема желудка, что, по-видимому, опосредуется *n. vagus*. Кроме того, через активацию рецепторов ГПП-1 они воздействуют на центральные механизмы регуляции аппетита, ингибируя центр аппетита и активируя центр насыщения в головном мозге [8, 9], что ведет к выраженному анорексигенному эффекту [10]. Эта совокупность эффектов сделала семаглутид и тирзепатид крайне актуальными для лечения СД2 и ожирения [11, 12]. В настоящий момент имеются данные о гораздо более обширном воздействии препаратов инкретинового ряда на липидный обмен, метавоспаление, сердечно-сосудистые факторы риска, жировую и мышечную ткани, что схематически представлено на *рис. 1*. Терапия обсуждаемыми препаратами приводит к снижению объема висцерального жира, включая эктопированный жир, что в конечном итоге снижает секрецию провоспалительных адипокинов и экспрессию генов воспаления. Кроме того, применение семаглутида и тирзепатида способствует улучшению состояния сосудистой стенки в условиях эндотелиальной дисфункции, что приводит к улучшению микроциркуляции в органах и тканях, включая мышечную ткань. Это потенциально улучшает метаболизм миоцитов, что косвенно подтверждается некоторым улучшением мышечной функции [13, 14].

Вместе с тем важным аспектом снижения массы тела с помощью арГПП-1 и арГИП/арГПП-1, а также при

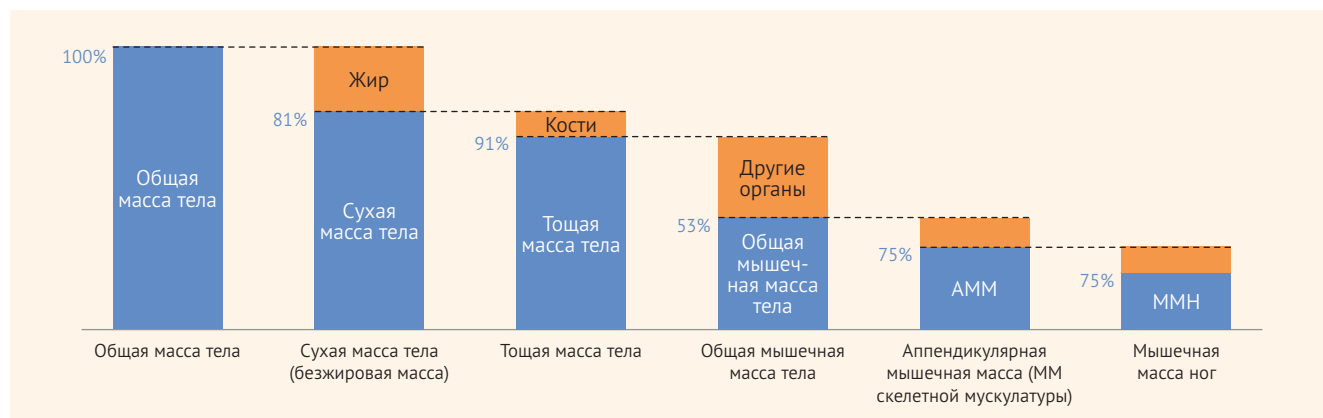
● **Рисунок 1.** Основные эффекты семаглутида и тирзепатида на метаболизм (адаптировано из [13])

● **Figure 1.** Major metabolic effects of semaglutide and tirzepatide (adapted from [13])



ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

● **Рисунок 2.** Композиционный состав тела среднестатистического мужчины (адаптировано из [15])
 ● **Figure 2.** Body composition of the average male (adapted from [15])



диетических и хирургических вмешательствах является связанное с этим уменьшение объема мышечной массы скелетной мускулатуры (ММ) и изменение композиционного состава тела. В этом контексте важно определить ключевые термины, используемые при оценке композиции тела (рис. 2).

На сегодняшний день установлено, что при любом снижении веса происходит уменьшение сухой массы тела (включает в себя массу органов, костей, мышц, воды и других тканей, не относящихся к жировой ткани, а также липидов, включенных в клеточные мембраны), достигающей иногда 40% от общего количества потерянного веса [16]. При этом выявлено, что рецидив набора массы тела после успешного снижения ассоциирован по большей части с увеличением объема жировой, а не мышечной ткани [17]. Так, при каждом цикле «потеря – набор» массы тела происходит снижение массы скелетной мускулатуры на 10%, что повышает риск саркопенического ожирения (СО) и неблагоприятного метаболического прогноза [18].

Скелетные мышцы являются крупнейшей метаболически активной тканью организма, определяя примерно 50% обмена белка во всем организме [19] и обеспечивая утилизацию 70% постпрандиальной глюкозы [20]. Более низкие значения ММ имеют явную связь с большей резистентностью к инсулину [21], саркопенией и мышечной слабостью [22] и являются независимым предиктором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [23]. Поэтому сохранение объема и функциональной активности ММ на протяжении всей жизни является обязательным условием для поддержания здоровья. ММ естественным образом увеличивается в детстве и подростковом возрасте, достигая пика в возрасте 30–40 лет, а затем постепенно снижается [24]. Примечательно, что эта естественная потеря ММ ускоряется у пожилых лиц с СД2 по сравнению с недиабетической когортой [25], что приводит к более высокой частоте саркопении. Кроме того, и само ожирение является независимым фактором, связанным с худшим функциональным состоянием скелетной мускулатуры [26]. В связи с этим сохранение ММ для пациентов с СД2 и/или ожирением имеет первостепенное значение в условиях вмешательств, способствующих снижению веса.

Целью данного обзора является анализ современных доказательств изменений количества, состава и функции ММ на фоне терапии арГПП-1 и двойными арГИП/арГПП-1 и подходов к коррекции этих изменений.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И СНИЖЕНИИ МАССЫ ТЕЛА, КРИТЕРИИ САРКОПЕНИИ

Существует установленная связь между общей массой тела и ММ. Люди, страдающие ожирением, как правило, имеют превышение ММ по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, и потеря общей массы тела всегда коррелирует с потерей ММ. В настоящий момент неоспорим факт потери ММ при стойком снижении калоража любой природы, будь то диета, фармакотерапия или бариатрические хирургические операции [27]. Ввиду рецидивирующего течения ожирения у большинства пациентов значительная часть потерянного веса, как правило, восстанавливается в течение 5 последующих лет после отмены терапии [17]. Основной причиной этого явления следует считать гомеостатический контроль массы тела, который при снижении массы тела ведет к компенсаторному снижению расхода энергии. В значительной степени снижение ММ способствует этой адаптации, поскольку каждый потерянный килограмм ММ снижает расход энергии в покое (РЭП) примерно на 13 ккал/день. Это контрастирует с вкладом в основной обмен каждого килограмма потерянной жировой массы, которая составляет лишь 4 ккал/день [27]. Общее снижение веса также уменьшает массу других органов, таких как печень, сердце и почки, у которых базальная скорость метаболизма в несколько раз выше, чем у скелетных мышц. Таким образом, эти физиологические процессы весьма сложны и неоднозначны, поскольку некоторые ткани более энергетически активны и используют больше энергии, чем другие, а потеря веса некоторых органов (например, жира из печени) может фактически улучшить метаболизм. В исследовании по снижению массы тела на фоне гипокалорийной диеты у женщин с ожирением изменения общей массы тканей в процессе похудения вели к снижению основного обмена на 60%, в то время

как оставшиеся 40% снижения основного обмена были обусловлены повышением эффективности использования энергии, известным как метаболическая адаптация или адаптивный термогенез. Если бы ММ можно было сохранить или даже увеличить во время активного снижения массы тела, это бы позволило ограничить замедление обмена веществ и сопутствующую гомеостатическую адаптацию [28].

Свойства скелетной мускулатуры описываются количественными характеристиками (размером и числом миоцитов), а также качественным составом мышц, определяющим их функциональную активность и силу. При ожирении, несмотря на большее количество ММ по сравнению с худощавыми людьми, происходит снижение функциональной активности мышц со снижением мышечной силы и сократимости мышечных волокон. Это объясняется прогрессирующим миостеатозом, который является еще одним вариантом жировой эктопии в мышечной ткани в условиях ожирения.

Термин «миостеатоз» (или жировая инфильтрация мышц) традиционно используется для описания трех различных жировых депо, обнаруженных в скелетных мышцах: 1) межмышечная жировая ткань (внеклеточная жировая ткань, находящаяся над фасцией и между группами мышц); 2) внутримышечная жировая ткань (внеклеточная жировая ткань, обнаруженная под мышечной фасцией в отдельных мышечных пучках); 3) интрамиоцеллюлярный жир (липиды, содержащиеся внутри миоцитов) (рис. 3).

Важно отметить, что жировая инфильтрация сама по себе способствует увеличению объема скелетных мышц. В нормальных условиях содержание жира в здоровых мышцах человека ничтожно мало и составляет около 1,5%, но при ожирении увеличивается до 5%, достигая в пожилом возрасте 11%. Выраженность миостеатоза демонстрирует отрицательную корреляцию с ММ, ее сократимостью и силой, являясь фактором, способствующим снижению качества мышц. Это приводит к серьезным патофизиологическим последствиям, поскольку недавно было показано, что увеличение содержания жира в мышцах лишь

на 1% связано с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 7% [29]. Хотя миостеатоз в высокой степени ассоциирован с саркопенией, он не является ее синонимом, поскольку саркопения представляет собой снижение ММ, в первую очередь мышечной силы. Миостеатоз можно рассматривать как значимый фактор, способствующий снижению мышечной силы, нарушающий митохондриальную функцию, а также вызывающий воспалительные и структурные изменения в мышцах. Так, межмышечный и внутримышечный жир изменяют ориентацию мышечных волокон, длину пучка и, таким образом, ухудшают сокращение и его силу. Кроме того, внутримышечный жир вокруг сосудов, обеспечивающих кровоток в мышцах, ухудшает поступление кислорода и питательных веществ в миоциты, что опосредованно приводит к снижению мышечной функции.

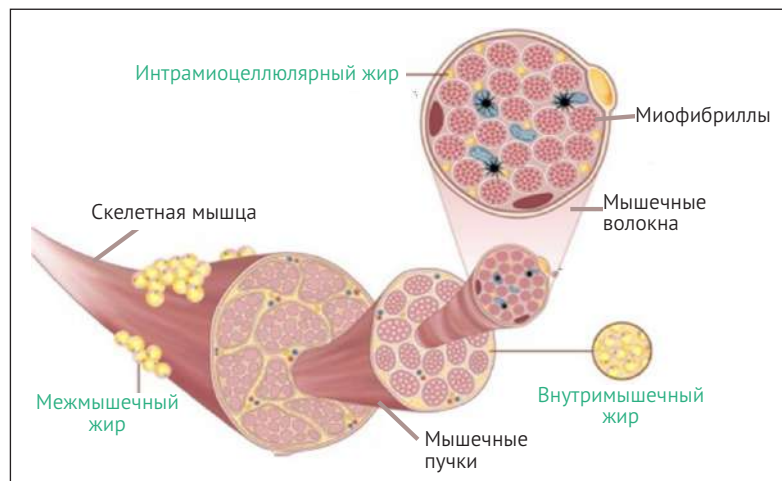
Наряду со структурными изменениями в мышцах, жировая инфильтрация может влиять на метаболизм мышц, в первую очередь через резистентность к инсулину, что подтверждается более высоким содержанием внутримышечного жира у лиц с повышенным индексом HOMA-IR.

Более того, межмышечный и внутримышечный жир, по-видимому, способствуют развитию и прогрессированию инсулинорезистентности в той же степени, что и висцеральная жировая ткань [30]. Это косвенно подтверждается тем, что умеренная потеря веса, вызванная изменением образа жизни, способствует повышению чувствительности печени к инсулину и улучшению функциональных свойств скелетных мышц, хотя и ведет к потере ММ. Создание отрицательного энергетического баланса активирует мышечный протеолиз с потерей ММ, однако в норме этот процесс сопровождается увеличением скорости синтеза мышечного белка, в том числе благодаря анаболическому эффекту инсулина, способного подавлять мышечный протеолиз и приводить к приросту мышечного белка [31]. Однако характерная для ожирения инсулинорезистентность скелетных мышц нарушает баланс между синтезом мышечного белка и его протеолизом, приводя к снижению ММ и развитию миостеатоза, ухудшающего количество, силу и функцию скелетных мышц [32]. Таким образом, улучшение чувствительности тканей к инсулину через снижение общей массы тела способствует адаптивному процессу снижения ММ при положительном влиянии на функцию мышечной ткани [26].

Саркопения и СО являются наиболее серьезными осложнениями потери ММ при активном снижении массы тела, поскольку могут привести к падениям, переломам и другим серьезным травмам, существенно повышая риск инвалидизации. Исследования показали, что такие метаболические заболевания, как СД2, а особенно хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являются независимыми и важными факторами снижения ММ и ухудшения функционального состояния мышц [33, 34].

● **Рисунок 3.** Основные депо при жировой инфильтрации мышц (адаптировано из [29])

● **Figure 3.** Main depots in fatty infiltration of muscles (adapted from [29])



Последнее сегодня постепенно становится ключевым критерием при определении саркопении, поскольку многие эксперты перешли от оценки количества ММ к анализу мышечной силы и функции [35].

Так, согласно обновленным рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2), саркопения диагностируется на основании низкой мышечной силы в качестве основного критерия (сила хвата < 27 кг для мужчин и < 16 кг для женщин или время вставания со стула >15 сек на пять подъемов). Сниженное количество аппендикулярной ММ, используемое для подтверждения диагноза, составляет ниже 20 кг для мужчин и 15 кг для женщин, в то время как тяжелая саркопения характеризуется снижением такого важнейшего показателя, как скорость ходьбы, до $\leq 0,8$ м/с [36]. Подобная объективизация в пробах и оценке целого ряда параметров иллюстрирует, что диагноз «саркопения» оправдан при выявлении снижения мышечной силы или функциональных нарушений, а не только абсолютной потери ММ.

Таким образом, ожирение, пожилой возраст, отсутствие или недостаток физических упражнений, неадекватное питание и тяжелые сопутствующие заболевания способствуют количественному и качественному изменению мышц и значительно повышают риск саркопении. При выборе оптимальной терапии для снижения веса это требует серьезного анализа сопутствующих заболеваний и оценки исходного состояния скелетной мускулатуры.

МЫШЦЫ КАК АКТИВНЫЙ ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН: СЕКРЕЦИЯ МИОКИНОВ

Миокины представляют собой биологически активные белки и пептиды, секретируемые скелетными мышцами в ответ на сокращение и оказывающие действие через аутокринные, паракринные и эндокринные механизмы. Эти молекулы воздействуют на множество органов и тканей, участвуя в регуляции энергетического обмена, иммунновоспалительном процессе и процессах, связанных со старением, оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему и нервную ткань, включая высшую нервную деятельность и т. д. За последние несколько лет было выявлено множество миокинов с разнообразными функциями, и характеристика новых молекул продолжает расширять эту область исследований. При этом очевидно, что это важнейшая система регуляции различных систем и органов, однако применительно к обсуждаемой теме приведем лишь некоторые их эффекты, которые касаются энергетического обмена (табл. 1) [37].

Изменение секреции миокинов в условиях дисфункции скелетных мышц, возникающей на фоне инсулинорезистентности, низкоградиентного воспаления, отсутствия физической активности, а также уменьшения количества и/или качества скелетной мускулатуры в результате саркопении или других причин потери массы тела, играет важнейшую роль в развитии метаболических заболеваний и связано с худшим прогнозом [38].

Таким образом, осмысление скелетных мышц как эндокринного органа имеет важное клиническое значение,

а вмешательства, направленные на сохранение или улучшение мышечной функции, представляют собой многообещающую терапевтическую стратегию для профилактики и лечения метаболических эндокринных нарушений.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ОЦЕНКИ КОЛИЧЕСТВА И КАЧЕСТВА МЫШЕЧНОЙ МАССЫ

В настоящее время существуют определенные трудности в выборе метода точной оценки ММ. Наиболее распространенный на сегодняшний день подход к оценке ММ при снижении веса заключается в определении абсолютной и относительной потери общей мышечной массы тела с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Как правило, принято оперировать понятиями сухой массы тела и безжировой массы тела. Сухая масса включает массу органов, костей, мышц, воды и других тканей, не относящихся к жировой ткани и липидам, включенным в клеточные мембраны. Безжировая масса тела включает все компоненты тела, кроме жира, включая мышцы, кости, органы и воду [39].

Для лучшего описания и оценки «относительной или адекватной ММ» была введена концепция Z-критерия персонализированного мышечного объема, которая описывает, насколько объем мышц человека отклоняется от ожидаемого для людей того же пола, возраста и габаритов тела. Данный параметр оценивается в стандартных отклонениях, а рассчитывается путем деления разницы между значением ММ конкретного человека и средним значением, характерным для его возрастной группы и пола, на стандартное отклонение. Подобный подход используется при оценке остеопороза, где Z-критерий рассчитывается путем сравнения минеральной плотности костной ткани человека с ожидаемой для человека того же пола и возраста. Таким образом, низкая (отрицательная) Z-оценка мышечного объема говорит о том, что ММ человека меньше ожидаемой для его пола и возраста. Значение, равное нулю, указывает на ожидаемый мышечный объем с учетом пола и размера тела, тогда как положительное значение указывает на больший объем мышц, чем ожидается для такого пола, возраста и размера тела. Аналогично, наблюдение постоянного Z-критерия (нулевое изменение) после лечения означает, что у человека не было изменения от ожидаемого объема мышц до и после вмешательства, независимо от изменения веса. Накапливающиеся доказательства свидетельствуют о том, что использование Z-критерия позволяет скорректировать оценку связи ММ с мышечной функцией и подвижностью, что, в свою очередь, коррелирует с заболеваемостью и смертностью [40].

Существующий метод биоимпедансного анализа, основанный на пропускании переменного тока определенной частоты через массив тканей с измерением их сопротивления, является альтернативой ДРА, однако имеет некоторые ограничения: задержка жидкости у пациентов с ХСН, заболеваниями почек может влиять на результаты измерения, а также метод противопоказан пациентам с кардиостимуляторами [41].

● **Таблица 1.** Роль различных миокинов в энергетическом обмене [37]

● **Table 1.** The role of various myokines in energy metabolism [37]

Миокины	Перекрестные связи	Роль в энергетическом обмене
Адипонектин	Жировая ткань, поджелудочная железа	↑ метаболизм глюкозы
Апелин	Сердце, поджелудочная железа	↑ чувствительность к инсулину, ↑ поглощение глюкозы, ↑ β-окисление
CX3CL1/фракталин	Поджелудочная железа	↑ окисление жирных кислот
Фактор роста фибробластов 21	Жировая ткань, печень	↑ чувствительность к инсулину, ↑ липолиз, ↑ окислительная способность, ↓ триглицериды
ИЛ-15	Жировая ткань, кости	↑ поглощение глюкозы, ↑ окисление жирных кислот, ↑ функция митохондрий, ↓ окислительный стресс и накопление липидов
ИЛ-6	Печень, жировая ткань, поджелудочная железа, кости	↑ чувствительность к инсулину, ↑ поглощение глюкозы, ↑ окисление жирных кислот, ↑ синтез гликогена
ИЛ-10	Жировая ткань	↑ метаболизм глюкозы
Ирисин	Жировая ткань, мозг, кости, сердце, кровь, почки	↑ поглощение глюкозы, ↑ β-окисление и митохондриальный биогенез
Мусклин (остеокальцин)	Сердце, кости, мозг	↓ усвоение глюкозы и чувствительности к инсулину
Мионектин	Сердце, печень, адипоциты	↑ поглощение глюкозы, ↑ β-окисление
Миостатин	Жировая ткань, печень, кости, мышцы	↓ поглощение глюкозы и чувствительности к инсулину
Остеоглицин	Мышцы, кости	↑ метаболизм глюкозы, ↑ окисление жирных кислот
СПАРК	Жировая ткань, мышцы	↑ толерантность к глюкозе, ингибируется адипогенез

При применении более высокотехнологичных и точных визуализирующих методов исследований, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография, возможно не только получить более точные измерения собственно ММ (а не сухой массы), но и достичь точной оценки жировой инфильтрации мышц. Мышечный жир впервые попал в фокус внимания в исследованиях мышечных дистрофий, где методом МРТ была установлена связь состава мышц с мышечной силой и функцией подвижности. Из-за большого варьирования результатов измерения ММ и отсутствия стандартизации функциональных тестов именно МРТ представляется в настоящее время наиболее привлекательным методом высокоточного измерения состояния мышц в качестве основных конечных точек эффективности лечения. Вместе с тем дороговизна, сложность выполнения и относительно невысокая доступность МРТ могут ограничивать ее широкое применение в рутинной клинической практике [42, 43]. Хотя мышечный жир менее изучен вне области нервно-мышечных расстройств, имеются объективные данные о более тесной связи между количеством мышечного жира и неблагоприятными исходами по сравнению с общей мышечной массой [44]. Это связано с тем,

что изменение количества мышц (масса/объем) и их инфильтрация мышечным жиром, по-видимому, представляют собой два различных биологических процесса, вовлеченных в мышечную атрофию. Поэтому важно учитывать комбинированную оценку их состояния, дающую более полное представление о здоровье мышц [45].

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И ДВОЙНЫХ АГОНИСТОВ ГИП/ГПП-1 НА СКЕЛЕТНУЮ МЫШЕЧНУЮ МАССУ

Снижение ММ было отмечено в нескольких рандомизированных клинических исследованиях семаглутида и тирзепатида. Основные результаты наиболее цитируемых исследований систематизированы в *табл. 2*.

Из *табл. 1* следует, что потеря общей массы тела чаще всего более значительна в недиабетической когорте, а снижение сухой массы тела весьма существенно и составляет 30–40% от общего достигнутого результата потери веса.

При этом нередко возникает систематическая ошибка при интерпретации динамики композиции тела вследствие потери веса, поскольку ввиду более значительного

● **Таблица 2.** Оценка влияния семаглутида и тирзепатида на мышечную массу у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа

● **Table 2.** Evaluation of the effect of semaglutide and tirzepatide on muscle mass in patients with obesity and/or type 2 diabetes mellitus

Рандомизированное клиническое исследование	Препарат	Метод оценки	Изменение массы тела в сравнении с исходной (кг, %)	Изменение сухой (безжировой) массы тела в сравнении с исходной (кг, %)	Доля потерянной сухой массы тела от общей сниженной массы тела (%)
STEP 1 (ожирение без СД2) [16]	Семаглутид	ДРА	-15,3, (-14,9)	-6,92, (-13,2)	-45,2
SUSTAIN-8 (СД2 и ожирение) [46]	Семаглутид	ДРА	-5,3, (-6,0)	-2,3, (-4,5)	-43,4
SURMOUNT-1 (ожирение без СД2) [47]	Тирзепатид	ДРА	-23 (-19,5)	-6 (-10,9)	-29,1
SURPASS-3 (СД2 и ожирение) [48]	Тирзепатид	МРТ (жировая инфильтрация мышц бедра, объем мышц бедра, оценка Z-критерия мышечного объема)	-9,6 (-10,1)	- снижение на 0,36% от исходного показателя инфильтрации мышц бедра, - снижение на 0,64 л абсолютного объема мышц бедра, -0,22 – Z-критерий мышечного объема	–

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

снижения жировой массы относительно увеличивается доля ММ. В связи с этим более корректно оценивать абсолютные показатели изменения массы тела (рис. 4). Так, в исследовании SURMOUNT-1 на фоне применения тирзепатида, несмотря на увеличение доли сухой массы тела относительно исходных значений на 7,4%, в действительности состоялось ее снижение на 6 кг [47].

Отдельного внимания заслуживает post-hoc анализ исследования SURPASS-3, который методологически был нацелен на изучение состава мышц при снижении массы тела на фоне применения тирзепатида у лиц с СД2 и ожирением. В результате исследования выявлено значимое уменьшение абсолютного объема мышц (-0,64 л; $p < 0,0001$) и снижение Z-критерия мышечного объема (-0,22; $p < 0,0001$), при этом достоверно уменьшилась жировая инфильтрация мышц (-0,36 процентных пункта; $p < 0,0001$). Полученные результаты указывают на пропорциональную потерю ММ относительно снижения массы тела с благоприятным влиянием на миостеатоз и снижением жировой инфильтрации мышц [48].

Имеющиеся клинические исследования показывают, что наибольшее снижение ММ происходит во время начальной фазы в период активного снижения веса, как правило, в течение первых 3–6 мес. инкретиновой терапии. Однако следует отметить, что в большинстве исследований используется показатель сухой массы тела, который включает в себя не только скелетные мышцы, но и кости, ткани органов и воду. Таким образом, эти результаты следует интерпретировать как приблизительную оценку потери ММ. При более длительном применении аргПП-1 или коагонистов рецепторов ГИП/ГПП-1 у пациентов без саркопении сухая масса имеет тенденцию к стабилизации при достаточном потреблении питательных веществ и подключении упражнений с отягощениями, что подчеркивает необходимость использования активных стратегий для сохранения ММ [49].

Еще одним ограничением обсуждаемых исследований является недостаточный акцент на изучении динамики мышечной силы при оценке изменения ММ под влиянием инкретиновой терапии, что не позволяет в полной мере охарактеризовать мышечную функцию и оценить риск для пациентов с саркопенией.

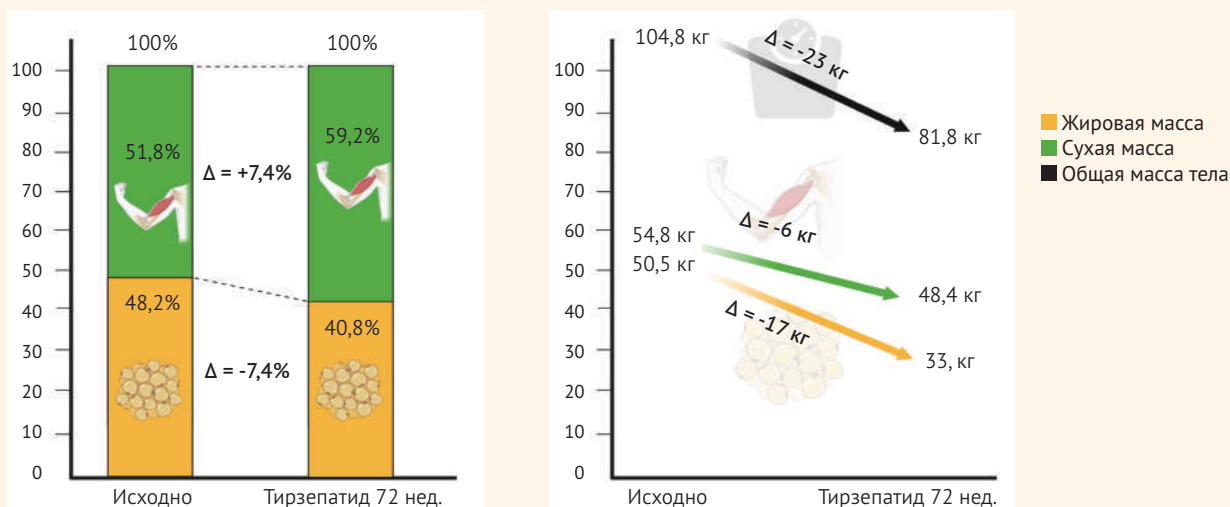
Ответом на этот вопрос в значительной степени стало недавнее исследование SEMALEAN, в которое вошли 115 пациентов с ожирением (35,8% имели СД2), получавших семаглутид 2,4 мг. На исходном уровне (M0), через 7 мес. (M7) и через 12 мес. (M12) изучалась динамика массы тела и его состав (методом ДРА), мышечная функция (сила хвата) и расход энергии в состоянии покоя (РЭП) методом непрямой калориметрии. Общее снижение массы тела составило 10% к M7 и 13% к M12; общая жировая масса снизилась на 14% к M7 и на 18% к M12, в то время как ММ первоначально уменьшилась на 3 кг к M7 (23,5%), но затем стабилизировалась. Сила хвата значимо улучшилась (+4,5 кг к M12), а распространенность СО снизилась с 49% на исходном уровне до 33% к M12 (рис. 5А). Вместе с тем 22% пациентов, у которых было СО на исходном уровне, к M12 уже не страдали саркопенией; у 49% пациентов мышечная функция оставалась без изменений к M12; и у 5% пациентов к M12 развилось СО (рис. 5В).

РЭП, нормализованный к ММ, значительно увеличился с M7 до M12. Анализ подгрупп показал большую потерю веса и жировой массы у женщин, в то время как пациенты с СД2 или предыдущим опытом применения аргПП-1 характеризовались более скромным ответом. Интересно, что самое выраженное снижение жировой массы и ММ было отмечено у пациентов, которые в прошлом перенесли бариатрическую операцию, а после этого продемонстрировали рецидив ожирения [50].

В апреле 2025 г. был представлен масштабный метаанализ, целью которого являлось выяснение эффекта терапии аргПП-1 на функцию и объем ММ. В суммарный анализ

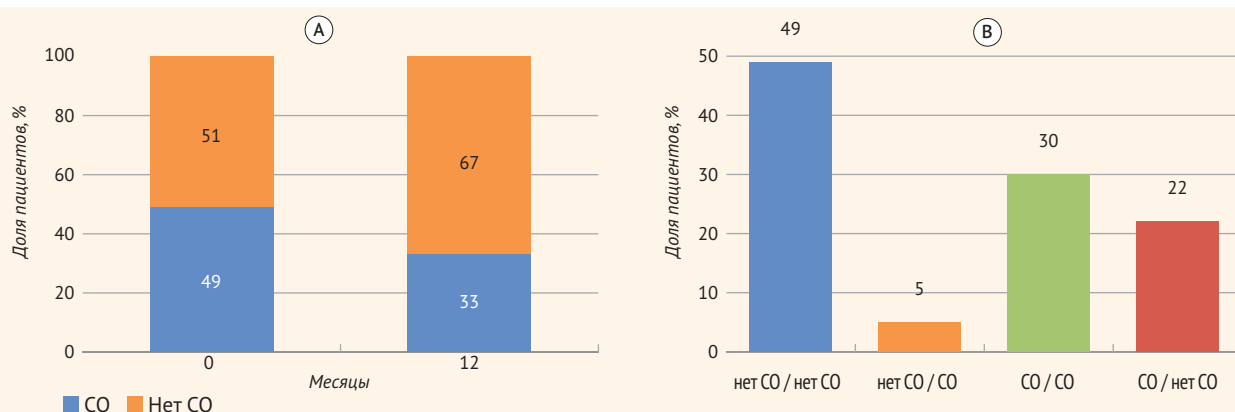
● **Рисунок 4.** Влияние тирзепатида на композиционный состав тела: происходит снижение сухой массы, несмотря на рост ее доли относительно жировой (адаптировано из [48])

● **Figure 4.** Effect of tirzepatide on body composition: there is a decrease in lean mass despite an increase in its proportion relative to fat (adapted from [48])



● **Рисунок 5.** Доля пациентов с саркопеническим ожирением до и через 12 мес. лечения семаглутидом 2,4 мг (А), а также в соответствии с эволюцией саркопенического статуса (В) (адаптировано из [50])

● **Figure 5.** Proportion of patients with sarcopenic obesity before therapy initiation and at 12 months of therapy with semaglutide 2.4 mg (A), and based on the evolution of sarcopenic status (B) (adapted from [50])



СО – саркопеническое ожирение.

вошло 38 исследований с общим количеством участников 1 735 человек: 27 исследований включали пациентов с СД2, а оставшиеся 11 – пациентов без СД2, но с ожирением. В данное исследование включались пациенты, получавшие не только терапию семаглутидом, но и эксенатидом, лираглутидом, дулаглутидом. Получены сравнения между средним изменением ММ и жировой массы по сравнению с исходным уровнем для каждой включенной когорты, разделенной на подгруппы по введенному препарату. У пациентов с СД2 было отмечено значительное снижение жировой массы на -3,18 кг (95% ДИ: -4,09; -2,28; $p < 0,0001$). Для сравнения, изменения ММ составили -0,74 кг (95% ДИ: -1,61; 0,14; $p = 0,10$). Таким образом, несмотря на значительное снижение количества жировой ткани, наблюдалось статистически незначительное снижение ММ. Это отсутствие значительного изменения количества ММ было одинаковым для всех четырех классов арППП-1, включая семаглутид. При анализе лестничных диаграмм была отмечена

некоторая клиническая неоднородность, представленная относительным превышением в диапазоне 95% ДИ. В некоторых исследованиях сообщалось о численном увеличении ММ, в то время как в других сообщалось об уменьшении. Хотя во всех исследованиях фиксировалось численное уменьшение жировой массы, наблюдались заметные различия в степени наблюдаемого снижения, что во многом объясняется разницей методологических подходов к оценке этого показателя. Подобная картина динамики состава тела была характерна и для групп обследуемых, страдающих ожирением без сопутствующего СД2. Жировая масса снизилась на 6,02 кг (95% ДИ: -7,53; -4,50; $p < 0,0001$), в то время как ММ снизилась на -1,41 кг (95% ДИ: -2,12; -0,71; $p = 0,0001$). В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что отмечается как выраженное снижение жировой массы, так и, в меньшей степени, ММ (около 20%), что можно расценить как эффект, вероятно, не имеющий выраженного негативного физиологического значения [51].

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ПОТЕРИ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ НА ФОНЕ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на некоторое улучшение качества и состава мышц при терапии препаратами арГПП-1 и арГИП/арГПП-1, нередко происходит значительное снижение ММ, что порождает потребность минимизировать этот нежелательный эффект.

Одним из способов достижения этого является увеличение потребления белка. Диетический подход, включающий повышение содержания белка, позволяет лучше сохранить ММ, чем диетический подход с более низким содержанием белка в рационе [52]. Данный аспект особенно важен для пожилых людей с высоким риском потери ММ и развития саркопении или ее усугубления [53].

В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ, 2025) предлагается поддерживать потребление белка на уровне $\geq 1,2$ г/кг массы тела в день для большинства и $\geq 0,8$ г/кг/день для пациентов с СД2 и ХБП, не получающих диализ. Более высокое потребление белка ($\geq 2,3$ г/кг/день) может потребоваться для максимального удержания ММ при приоритете тренировок с отягощениями. Очень высокое потребление белка (>2 г/кг/день в течение длительного периода времени) не имеет негативных последствий для здоровья, но верхний допустимый предел считается равным $\sim 3,5$ г/кг/день [54].

Другая стратегия поддержания ММ во время снижения веса – это физические упражнения. Как упражнения на выносливость, так и упражнения с отягощениями помогают сохранить ММ во время снижения веса [26].

Физическая активность должна включать не только сокращение времени, проводимого в сидячем положении, но и комбинированные нагрузки, сочетающие аэробные упражнения и силовые тренировки с отягощениями. Конечная цель организации аэробных физических нагрузок заключается в достижении 200–300 мин в неделю аэробной активности умеренной интенсивности, предпочтительной для пациента, распределенной как минимум на 3 дня в неделю. При проведении весоснижающей инкретиновой терапии приоритет следует отдавать тренировкам с отягощениями для всего тела. Их рекомендуется выполнять не реже 2–3 дней в неделю с целью поддержания или улучшения сухой массы тела.

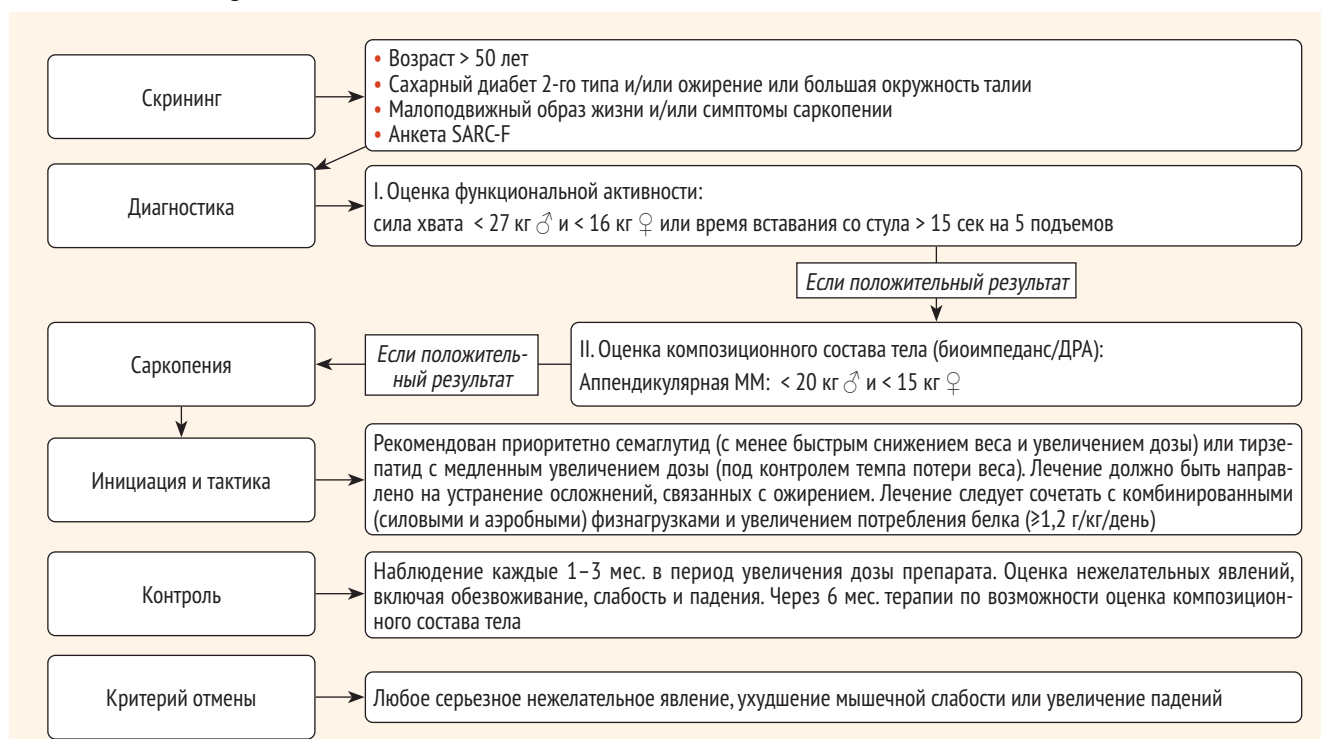
Пожилые люди или лица с риском СО особенно нуждаются в тренировках с отягощениями, сопровождаемых достаточным потреблением белка, поскольку потеря ММ в этих группах населения может оказывать выраженное негативное влияние как на метаболизм и сердечно-сосудистый риск, так и на мышечную функцию, повышая риск падений или переломов [55].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ

С учетом того, что инкретиновая терапия может вызвать потерю до 25% сухой массы тела, необходимо с большой осторожностью применять весоснижающие стратегии у пожилых людей и пациентов с СО или высоким риском его развития.

● **Рисунок 6.** Рекомендуемый алгоритм диагностики и лечения пациентов с саркопеническим ожирением с помощью арГПП-1 и двойных арГИП/арГПП-1

● **Figure 6.** Recommended algorithm for diagnosis and treatment of patients with sarcopenic obesity using GLP-1 agonists and dual GIP/GLP-1 agonists



На сегодняшний день нет масштабных исследовательских работ, которые были бы посвящены изучению безопасности применения арГПП-1 и арГИП/арГПП-1 у лиц с СО, как нет и доказательных рекомендаций по использованию инкретиновой терапии у этих пациентов. Действительно, остается неясным, с какого момента польза от продолжающегося снижения жировой массы, определяющая существенное улучшение заболеваний, ассоциированных с ожирением, будет перечеркнута неизбежной сочетанной потерей ММ? Обобщив имеющиеся на сегодняшний день мнения экспертов [49, 56], мы предлагаем подход к лечению пожилых людей с СО с помощью арГПП-1 и двойных арГИП/арГПП-1, представленный на рис. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент очевидно, что скелетные мышцы представляют собой активный эндокринный орган, который посредством миокинов оказывает существенное влияние на системы и органы и все виды обменов. Именно поэтому потеря ММ в период снижения веса в целом не может рассматриваться как безразличное для организма явление и приобретает особую значимость у пациентов с различными метаболическими заболеваниями и у лиц пожилого возраста, что связано с ускоренным развитием или усугублением саркопении и коррелирует с неблагоприятным прогнозом для таких больных.

На основании существующих исследований сложно точно прогнозировать величину ожидаемого снижения количества ММ при потере веса на фоне арГПП-1 или арГИП/арГПП-1 в свете отсутствия унифицированных

показателей композиционного состава тела и методик его оценки, применяемых в исследованиях. Однако, основываясь на представленных в обзоре данных, включая результаты исследований с использованием МРТ, можно сделать вывод, что изменения в скелетных мышцах при терапии семаглутидом и тирзепатидом, по-видимому, носят адаптивный характер: изменения объема мышц соразмерны ожидаемому с учетом старения, статуса заболевания и достигнутой потери общей массы тела. Снижение инсулинорезистентности и выраженности миостеатоза, увеличение силы хвата позволяют предполагать даже некоторое улучшение качества мышц и мышечной функции.

Вместе с тем самым сложным вопросом является применение арГПП-1 или арГИП/арГПП-1 у коморбидных и/или пожилых пациентов, имеющих СО, поскольку, несмотря на очевидную пользу снижения жировой массы, особенно актуальной становится проблема минимизации потери ММ.

По-видимому, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации выбора наиболее информативных и доступных методик визуализации ММ, а также на более точной оценке ее состава, функции, подвижности и силы. Не менее актуальной задачей является разработка структурированных программ профилактики потери ММ, включающих эффективные физические нагрузки и белковые добавки, а также создание обоснованной системы мониторинга пациентов, которые будут принимать эти препараты.



Поступила / Received 30.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2025

Принята в печать / Accepted 14.10.2025

Список литературы / References

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
4. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastaba H et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
5. Wilding JP. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):682–691. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12384>.
6. Салухов ВВ, Шустов СБ, Петранков КВ. Преимущества совместного применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в отношении кардиоваскулярных и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапия.* 2024;10(8):66–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
7. Salukhov VV, Shustov SB, Petrankov KV. Advantages of combined use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists relatively to cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapy.* 2024;10(8):66–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
8. Hedrington MS, Tsiskarishvili A, Davis SN. Subcutaneous semaglutide (NN9535) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(3):343–351. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1439014>.
9. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2017;60(8):1390–1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4289-0>.
10. Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, Liberopoulos E. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones.* 2018;17(3):333–350. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0038-0>.
11. Галстян ГР, Каратаева ЕА, Юдович ЕА. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017;20(4):286–298. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
12. Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(4):286–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
13. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpested J. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.
14. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
15. Салухов ВВ, Галстян ГР, Халимов ЮШ, Бакулин ИГ, Черкашин ДВ, Шадричев ФЕ, Сухоцкая НА. Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. *Медицинский совет.* 2025;19(6):14–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.
16. Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IuSh, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaia NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.

13. Szekeres Z, Nagy A, Jahner K, Szabados E. Impact of Selected Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Serum Lipids, Adipose Tissue, and Muscle Metabolism – A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8214. <https://doi.org/10.3390/ijms25158214>.
14. Халимов ЮШ, Кузьмич ВГ. Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности. *Медицинский совет.* 2019;(21):189–197. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-189-197>.
Khalimov YuS, Kuzmich VG. Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidence-based cardiovascular safety studies. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(21):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-189-197>.
15. El Miedany Y. Bone Health in Women. In: El Miedany Y (ed.). *New Horizons in Osteoporosis Management.* Cham: Springer; 2022, Vol. 1, pp. 143–169. https://doi.org/10.1007/978-3-030-87950-1_4.
16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
17. Салухов ВВ, Ильинская ТА, Минаков АА. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(1):39–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
18. Beavers KM, Lyles MF, Davis CC, Wang X, Beavers DP, Nicklas BJ. Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):767–774. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004895>.
19. Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:457–483. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.457>.
20. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA Jr, Pilo A, Olsson M, Wahren J, DeFronzo RA. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes.* 1985;34(6):580–588. <https://doi.org/10.2337/diab.34.6.580>.
21. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2898–2903. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0435>.
22. Spira D, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K. Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia—Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(6):779–784. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu246>.
23. Santamaría-Ulloa C, Lehning AJ, Cortés-Ortiz MV, Méndez-Chacón E. Frailty as a predictor of mortality: a comparative cohort study of older adults in Costa Rica and the United States. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1960. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16900-4>.
24. Frost M, Nielsen TL, Brixen K, Andersen M. Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing male. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):749–756. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2960-6>.
25. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993–1997. <https://doi.org/10.2337/dc09-0264>.
26. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Adv Nutr.* 2017;8(3):511–519. <https://doi.org/10.3945/an.116.014506>.
27. Christoffersen BØ, Sanchez-Delgado G, John LM, Ryan DH, Raun K, Ravussin E. Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss. *Obesity.* 2022;30(4):841–857. <https://doi.org/10.1002/oby.23374>.
28. Bösly-Westphal A, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Settler U et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):993–1001. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27402>.
29. Jang SY, Choi KM. Impact of Adipose Tissue and Lipids on Skeletal Muscle in Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025;16(4):e70000. <https://doi.org/10.1002/jcsm.70000>.
30. Choi SJ, Files DC, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Gregory H et al. Intramyocellular Lipid and Impaired Myofiber Contraction in Normal Weight and Obese Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(4):557–564. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv169>.
31. Damliji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, Rohant NN, Kumar M, Al Malouf C et al. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2023;147(20):1534–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071>.
32. Stefan N, Schulze MB. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: implications for prediction, prevention, and treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):426–440. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00086-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00086-4).
33. Perikias S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl. 1):261–267. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2743>.
34. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013;34(7):512–519. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381>.
35. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1410–1418. <https://doi.org/10.1111/jgs.16372>.
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
37. Balakrishnan R, Thurmond DC. Mechanisms by Which Skeletal Muscle Myokines Ameliorate Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4636. <https://doi.org/10.3390/ijms23094636>.
38. Iglesias P. Muscle in Endocrinology: From Skeletal Muscle Hormone Regulation to Myokine Secretion and Its Implications in Endocrine-Metabolic Diseases. *J Clin Med.* 2025;14(13):4490. <https://doi.org/10.3390/jcm14134490>.
39. Linge J, Heymsfield SB, Dahlqvist Leinhard O. On the Definition of Sarcopenia in the Presence of Aging and Obesity—Initial Results from UK Biobank. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(7):1309–1316. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz229>.
40. Linge J, Nasr P, Sanyal AJ, Dahlqvist Leinhard O, Ekstedt M. Adverse muscle composition is a significant risk factor for all-cause mortality in NAFLD. *JHEP Rep.* 2022;5(3):100663. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100663>.
41. Ерохина АС, Голованова ЕД, Милосердов МА. Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2699. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2699>.
Erokhina AS, Golovanova ED, Miloserdov MA. Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(3):2699. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2699>.
42. Dahlqvist JR, Widholm P, Leinhard OD, Vissing J. MRI in Neuromuscular Diseases: An Emerging Diagnostic Tool and Biomarker for Prognosis and Efficacy. *Ann Neurol.* 2020;88(4):669–681. <https://doi.org/10.1002/ana.25804>.
43. Widholm P, Ahlgren A, Karlsson M, Romu T, Tawil R, Wagner KR et al. Quantitative muscle analysis in facioscapulohumeral muscular dystrophy using whole-body fat-referenced MRI: Protocol development, multicenter feasibility, and repeatability. *Muscle Nerve.* 2022;66(2):183–192. <https://doi.org/10.1002/mus.27638>.
44. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol.* 2020;11:963. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00963>.
45. Loosen SH, Schulze-Hagen M, Püngel T, Bündgens L, Wirtz T, Kather JN et al. Skeletal Muscle Composition Predicts Outcome in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0171. <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000171>.
46. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingvay I. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020;63(3):473–485. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05065-8>.
47. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.
48. Sattar N, Neeland IJ, Dahlqvist Leinhard O, Fernández Landó L, Bray R, Linge J, Rodríguez A. Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(6):482–493. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00027-0).
49. Ceasovschi A, Asaftei A, Lupo MG, Kotlyarov S, Bartušková H, Balta A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle mass effects. *Pharmacol Res.* 2025;220:107927. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107927>.
50. Alissou M, Demangeat T, Folope V, Van H, Lelandaïs H, Blanchemaison J et al. Impact of semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes Obes Metab.* 2025;1–10. <https://doi.org/10.1111/dom.70141>.
51. Anyiam O, Ardavani A, Rashid RSA, Panesar A, Idris I. How do glucagon-like Peptide-1 receptor agonists affect measures of muscle mass in individuals with, and without, type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2025;26(7):e13916. <https://doi.org/10.1111/obr.13916>.

52. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW. Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity*. 2007;15(2):421–429. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.531>.
53. Kim JE, O'Connor LE, Sands LP, Slebodnik MB, Campbell WW. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016;74(3):210–224. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv065>.
54. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnacaze A, Burguera B, Chaplin MD et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease – 2025 Update. *Endocr Pract*. 2025;31(11):1351–1394. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.07.017>.
55. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev*. 2010;68(7):375–388. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00298.x>.
56. Chen AS, Batsis JA. Treating Sarcopenic Obesity in the Era of Incretin Therapies: Perspectives and Challenges. *Diabetes*. 2025;dbi250004. <https://doi.org/10.2337/dbi25-0004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Салухов**
 Концепция и дизайн исследования – **В.В. Салухов**
 Написание текста – **В.В. Салухов, С.Б. Шустов, К.В. Петранков**
 Сбор и обработка материала – **В.В. Салухов, С.Б. Шустов, К.В. Петранков**
 Обзор литературы – **В.В. Салухов, С.Б. Шустов, К.В. Петранков**
 Анализ материала – **В.В. Салухов, С.Б. Шустов, К.В. Петранков**
 Редактирование – **В.В. Салухов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов, С.Б. Шустов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladimir V. Salukhov**
 Study concept and design – **Vladimir V. Salukhov**
 Text development – **Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov, Kirill V. Petrankov**
 Collection and processing of material – **Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov, Kirill V. Petrankov**
 Literature review – **Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov, Kirill V. Petrankov**
 Material analysis – **Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov, Kirill V. Petrankov**
 Editing – **Vladimir V. Salukhov**
 Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov**

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru
Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; sbs5555@mail.ru
Петранков Кирилл Владимирович, к.м.н., врач-эндокринолог 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; petrnakovk@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru
Sergey B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; sbs5555@mail.ru
Kirill V. Petrankov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; petrnakovk@yandex.ru

Возможности и ограничения применения методов физической терапии в комплексном лечении диабетической ангиопатии

М.А. Симонян[✉], <https://orcid.org/0009-0007-0658-0666>, hsum@mail.ru

В.А. Васильева, <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>, valeri08.00@bk.ru

Л.А. Марченкова, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, marchenkovala@nmicrk.ru

А.А. Кузюкова, <https://orcid.org/0000-0002-9275-6491>, kuzyukovaaa@nmicrk.ru

В.А. Кияткин, <https://orcid.org/0000-0002-4132-2853>, va_k53@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

В представленной статье проведен комплексный анализ современной эпидемиологии, патогенеза, диагностики и подходов к терапии макроангиопатий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. СД представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющимися темпами роста числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. Отмечено, что распространенность СД2 и его макрососудистых осложнений, включая атеросклероз периферических артерий и ишемическую болезнь сердца, продолжает расти, что оказывает значительное влияние на смертность и качество жизни пациентов. Число взрослых пациентов с СД во всем мире превысило 800 млн, причем до 50% из них – лица трудоспособного возраста. Макроангиопатии существенно увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и периферических нарушений кровотока. В патогенезе макроангиопатий ведущую роль играют инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия и специфические формы диабетической дислипидемии. Клиническая диагностика макроангиопатий основана на комплексной оценке жалоб, физикальном обследовании и инструментальных методах. В лечении приоритет отдается коррекции факторов риска, медикаментозной терапии, а также немедикаментозным подходам, включая методы физической терапии. Перспективными направлениями названы методы (лазерная терапия, низкочастотная электростимуляция, вакуумная терапия), способствующие улучшению микроциркуляции. Авторы подчеркивают, что многофакторный подход, интеграция современных фармакологических и физических методов и регулярное клиническое наблюдение формируют фундамент эффективной реабилитации и профилактики тяжелых сосудистых осложнений у пациентов с СД.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, лодыжечно-плечевой индекс, ультразвуковое исследование, ангиографическое исследование, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Для цитирования: Симонян МА, Васильева ВА, Марченкова ЛА, Кузюкова АА, Кияткин ВА. Возможности и ограничения применения методов физической терапии в комплексном лечении диабетической ангиопатии. *Медицинский совет*. 2025;19(16):208–219. <https://doi.org/10.21518/ms2025-433>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Opportunities and limitations of physical therapy methods in the comprehensive management of diabetic angiopathy

Mariam A. Simonyan[✉], <https://orcid.org/0009-0007-0658-0666>, hsum@mail.ru

Valeriia A. Vasileva, <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>, valeri08.00@bk.ru

Larisa A. Marchenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, marchenkovala@nmicrk.ru

Anna A. Kuzyukova, <https://orcid.org/0000-0002-9275-6491>, kuzyukovaaa@nmicrk.ru

Vladimir A. Kiyatkin, <https://orcid.org/0000-0002-4132-2853>, va_k53@mail.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

The present article provides a comprehensive analysis of the current epidemiology, pathogenesis, diagnostics, and therapeutic approaches for lower extremity macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). DM represents a significant medical and social challenge due to its high prevalence, continuing global growth, chronic progressive nature with cumulative complications, substantial rates of disability, and the associated demand for a specialized system of care. It is noted that the prevalence of DM type 2 and its macrovascular complications, including peripheral arterial atherosclerosis and ischemic heart disease, continues to rise, significantly impacting mortality and patients' quality of life. The global number of adult patients with diabetes has exceeded 800 million, with up to 50% of them being of working age. Macroangiopathies markedly

increase the risk of cardiovascular events and peripheral blood flow disorders. The pathogenesis of these macroangiopathies is primarily driven by insulin resistance, chronic hyperglycemia, and specific forms of diabetic dyslipidemia. Clinical diagnosis of macroangiopathies is based on a comprehensive assessment of symptoms, physical examination, and instrumental methods. Treatment prioritizes risk factor modification, pharmacotherapy, as well as non-pharmacological approaches including physical therapy modalities. Promising techniques such as laser therapy, low-frequency electrical stimulation, and vacuum therapy are highlighted for their role in improving microcirculation. The authors emphasize that a multifactorial strategy, integrating modern pharmacological and physical methods alongside regular clinical monitoring, forms the foundation for effective rehabilitation and prevention of severe vascular complications in patients with DM.

Keywords: medical rehabilitation, ankle-brachial index, ultrasonography, angiography, cardiovascular diseases, cardio-ankle vascular index

For citation: Simonyan MA, Vasileva VA, Marchenkova LA, Kuzyukova AA, Kiyatkin VA. Opportunities and limitations of physical therapy methods in the comprehensive management of diabetic angiopathy. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):208–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-433>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из наиболее значимых неинфекционных пандемий современности, характеризующуюся неуклонным ростом как в Российской Федерации, так и во всем мире. По последним эпидемиологическим данным, число взрослых пациентов с СД достигло более 800 млн, причем почти половина из них находится в трудоспособном возрасте, что оказывает серьезное влияние не только на состояние здоровья населения, но и на экономические и трудовые ресурсы общества [1, 2]. Особое клиническое значение при сахарном диабете 2-го типа (СД2) приобретают макрососудистые осложнения: ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярная патология, которые развиваются у этой категории пациентов в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Высокая заболеваемость и смертность, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, во многом обусловлены патогенетическими особенностями СД, включая хроническую гипергликемию, инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию, способствующие ускоренному развитию атеросклеротических изменений и нарушению микроциркуляции в магистральных сосудах [3]. Раннее выявление, стратификация риска и внедрение современных диагностических и терапевтических подходов к коррекции макроангиопатий нижних конечностей у пациентов с СД2 являются ключевыми направлениями для повышения качества жизни, уменьшения инвалидизации и снижения смертности среди данной категории больных, что обуславливает актуальность дальнейших научных исследований в этой области [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Численность пациентов с сахарным диабетом демонстрирует устойчивую тенденцию к росту как в Российской Федерации, так и во всем мире. Тридцать лет назад глобальный показатель не превышал 130 млн человек [1]. Согласно современным эпидемиологическим

данным, опубликованным в журнале The Lancet в 2024 г., число взрослых пациентов с СД во всем мире превысило 800 млн, т. е. увеличилось более чем в четыре раза с 1990 г.; при этом около 50% всех пациентов приходится на наиболее трудоспособный возраст 40–59 лет [2]. Такие демографические изменения свидетельствуют о трансформации СД во всемирную пандемию, оказывающую значительное влияние не только на состояние здоровья населения, но и на трудовые и экономические ресурсы общества.

СД существенно повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний периферических артерий (ЗПА) и цереброваскулярной патологии, увеличивая их вероятность в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией [3]. Согласно данным проспективного исследования, проведенного в период с 2014 по 2016 г., хронические осложнения СД2 чаще диагностируются спустя 10–15 лет после дебюта заболевания. Распространенность диабетической нейропатии варьирует от 2,6 до 54,9%, при этом в среднем данная патология выявляется у 47% пациентов. Диабетическая ретинопатия регистрируется у 12,8–57,3% пациентов, в среднем – у 45,6%. Диабетическая нефропатия встречается с частотой от 7,7 до 30,9%, в общей совокупности составляя 23,8% от всех случаев СД [4].

Ведущим патогенетическим фактором формирования раннего атеросклероза при СД2 является диабетическая дислипидемия. Для данного нарушения жирового обмена характерно повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также увеличение содержания атерогенных фракций – холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [5].

У пациентов с СД повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ЛПВП выявляются в три раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. У 14% пациентов с гипертриглицеридемией диагностируется СД2 [6].

Дополнительно инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия выступают значимыми факторами атерогенеза, инициируя процессы вазоконстрикции, воспаления и тромбоза. Множественное атеросклеротическое поражение коронарных артерий у пациентов

с инсулинорезистентностью выявляется значительно чаще по сравнению с пациентами, обладающими нормальной чувствительностью к инсулину [7].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности и заболеваемости среди пациентов с СД. По данным крупных популяционных публикаций, более 30% пациентов с СД2 страдают от сердечно-сосудистых осложнений; почти половина всех случаев смертей, связанных с СД2, обусловлена именно этой патологией [8].

Метаанализ, проведенный в 2018 г. и объединивший данные 57 исследований (всего 4 549 481 пациент с СД2), показал следующую распространенность ССЗ среди больных: ССЗ – у 32,2%, атеросклероз – у 29,1%, ИБС – у 21,2%, сердечная недостаточность – у 14,9%, стенокардия – у 14,6%, инфаркт миокарда – у 10%, инсульт – у 7,6%. ССЗ являлись причиной смерти у 9,9% пациентов, что составляет 50,3% всех случаев летального исхода [9].

Согласно результатам масштабного национально-го когортного исследования Glydenkerne, включавшего 418 122 пациента с впервые выявленным СД2 за период 1996–2020 гг., отмечено снижение 5-летней кумулятивной частоты развития периферического атеросклероза с 6,2 до 3,4% и частоты ампутаций с 1,0 до 0,4%. Несмотря на положительную динамику эпидемиологических показателей, риск тяжелых сосудистых осложнений у пациентов с СД продолжает оставаться в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, что подчеркивает значимость внедрения эффективных профилактических стратегий [10].

ДИАГНОСТИКА МАКРОАНГИОПАТИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ключевыми этапами первичной оценки состояния периферического кровотока при подозрении на облитерирующее поражение артерий нижних конечностей являются детальный сбор анамнеза заболевания и пальпация основных периферических артерий – аа. dorsalis pedis, аа. tibialis posterior и аа. poplitea. Особое внимание уделяется исключению влияния внешних травмирующих факторов, способных вызвать или усугубить нарушения кровотока в нижних конечностях.

Для определения стадии развития артериальной недостаточности, обусловленной атеросклерозом, широко используют классификацию Фонтейна – Покровского, которая выделяет четыре клинические стадии хронической ишемии конечности:

■ I стадия – бессимптомное или слабовыраженное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей. Пациенты могут предъявлять жалобы на зябкость стоп, бледность кожных покровов и болезненность при преодолении дистанции свыше 1 км. На ультразвуковом исследовании выявляются признаки стенозирования просвета артерий более 60%, при этом лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) составляет $\geq 0,9$.

■ II стадия – артериальная недостаточность, характеризующаяся появлением перемежающейся хромоты при физической нагрузке:

- IIa – пациент преодолевает безболезненно расстояние от 200 до 1000 м, далее возникают незначительные боли, преимущественно в икроножных мышцах, которые не ограничивают темп ходьбы и купируются самостоятельно. Ультразвуковая диагностика демонстрирует сужение просвета артерии более 70%, показатели ЛПИ варьируют в диапазоне 0,7–0,9;

- IIб – у пациентов возникают боли при ходьбе на дистанции менее 200 м, сопровождающиеся снижением темпа ходьбы; прекращение нагрузки приводит к исчезновению болевого синдрома. При ультразвуковом исследовании также выявляется стеноз артерий более 70%, при этом ЛПИ составляет менее 0,7.

■ III стадия – ишемия в покое, проявляющаяся онемением, зябкостью стоп, снижением мышечной силы и гипотрофией мышц. Ультразвуковая диагностика показывает редукцию просвета артерий выше 70%, лодыжечное артериальное давление составляет 50 мм рт. ст. и ниже (ЛПИ = 0,4–0,6).

■ IV стадия – характеризуется появлением язвенно-некротических изменений тканей конечности, что свидетельствует о критической ишемии с угрозой потери конечности.

Данная классификация позволяет систематизировать клинические проявления и тяжесть сосудистых нарушений, что важно для выбора терапевтической тактики и прогноза заболевания [11, 12].

Синдром диабетической стопы (СДС) представлен тремя основными клиническими формами: ишемической, нейропатической и нейроишемической. По данным многочисленных исследований, смешанная нейроишемическая форма встречается в 70% случаев среди всех пациентов с СДС, что свидетельствует о высокой роли комбинированных механизмов патогенеза. Для ишемической формы характерно появление болевого синдрома преимущественно при физической нагрузке. При прогрессировании заболевания и достижении III–IV стадии артериальной недостаточности боли возникают и в состоянии покоя, однако их интенсивность уменьшается при свешивании конечностей с края постели за счет улучшения венозного оттока [13].

Для объективной оценки степени артериальной жесткости и выявления стенозов либо обструктивных изменений сосудов широко применяются количественные методы, среди которых сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). СЛСИ отражает жесткость артериальной стенки на основе измерения скорости распространения пульсовой волны от аорты до лодыжки с обязательной коррекцией на уровень артериального давления [14]. В исследовании K. Shirai et al. была предложена математическая модель, позволяющая оценивать сосудистую жесткость независимо от текущего артериального давления, что существенно снижает искажения, присущие традиционным методам, таким как скорость пульсовой волны (PWV). Авторы продемонстрировали корреляцию СЛСИ с толщиной комплекса «интима – медиа», возрастом и факторами риска атеросклероза, включая гипертонию и сахарный диабет,

что подтверждает его клиническую ценность как маркера субклинических сосудистых изменений [14].

Определение сосудистой жесткости приобретает особое значение при макроангиопатии – тяжелом макрососудистом осложнении СД, характеризующемся снижением эластичности крупных и средних артерий. Прогрессирующее утолщение и ригидность сосудистой стенки ведут к нарушению кровотока и развитию ишемических осложнений, в т. ч. инфаркта миокарда, инсульта и гангрены конечностей. Применение СЛСИ позволяет выявлять структурные и функциональные нарушения сосудистой стенки задолго до манифестации клинической симптоматики, что обеспечивает раннюю стратификацию риска и контроль эффективности терапии у пациентов с диабетом и сопутствующей макроангиопатией [15].

Обзор Н. Niwa et al. дополнительно подчеркивает воспроизводимость СЛСИ и его устойчивость к фармакологическим вмешательствам, что делает параметр удобным для динамического наблюдения сосудистой функции. Важным является отмеченная связь СЛСИ с системным воспалением, дисрегуляцией углеводного и липидного обмена, а также уровнем адипонектина – ключевого регулятора сосудистого тонуса и метаболизма. Эти факты свидетельствуют о сложной мультифакторной природе артериальной жесткости и ее тесной связи с патофизиологическими процессами при диабете [16].

Комплексная клинико-диагностическая ценность присуща и ЛПИ, который широко используется как классический неинвазивный метод выявления периферической артериальной болезни и служит маркером макроангиопатии. В исследовании М. Kajikawa et al. выявлена значимая обратная корреляция между уровнем ЛПИ и наличием сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Снижение ЛПИ ассоциируется с более выраженными проявлениями атеросклероза и повышенным риском ишемических событий, таких как облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Однако в отличие от СЛСИ ЛПИ чувствителен к локальным гемодинамическим нарушениям и не позволяет адекватно оценить проходимость сосудов в условиях медиакальциноза – частого осложнения у пожилых пациентов с диабетом [17].

Работа М. Kajikawa et al. акцентирует внимание на необходимости интегрированного использования СЛСИ и ЛПИ для полноты оценки состояния сосудистой стенки: СЛСИ отражает системную артериальную ригидность, тогда как ЛПИ характеризует степень локальной окклюзии периферических артерий. Такой комплексный подход повышает чувствительность и специфичность диагностики макроангиопатии, способствует более точной стратификации сердечно-сосудистого риска. В совокупности с данными Н.Е. Носова и соавт. это подтверждает рациональность интеграции нескольких сосудистых параметров для клинического мониторинга и раннего вмешательства у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском на фоне СД [17, 18].

Российские эксперты считают, что значение ЛПИ в диапазоне 0,91–0,99 следует рассматривать как пограничное, что позволяет предположить наличие заболевания

артерий нижних конечностей (ЗАНК). При значениях ЛПИ выше 1,40 возможна кальцификация сосудов, затрудняющая интерпретацию результатов, и в таких случаях рекомендовано использование дополнительных визуализирующих методов для уточнения диагноза макроангиопатии. Для более точной оценки функционального состояния кровотока при подозрении на ЗАНК проводят измерение ЛПИ в условиях нагрузки, например, с применением тредмил-теста. В качестве альтернативных нагрузочных проб применяют 6-минутный тест с ходьбой или тест с ЛПИ на велотренажере, что позволяет выявлять скрытые нарушения кровообращения у пациентов с факторами риска [19].

Динамику степени окклюзии сосудов, особенно при выраженных поражениях, оценивают с помощью различных инструментальных методик: доплеровской ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования, рентгеноконтрастной ангиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии сосудов. Для выявления и количественной оценки нарушений эластических свойств сосудистой стенки, а также структурных изменений при диабетической ангиопатии в клинической практике широко применяются ультразвуковые методы. Эти исследования не только позволяют выявлять дисфункцию эндотелия – один из ранних этапов атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом, но и служат для мониторинга эффективности хирургического и консервативного лечения. При анализе жесткости артериальных стенок используют несколько расчетных параметров: коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, эластический модуль Петерсона, модуль Юнга, деформацию потока, индекс жесткости, а также скорость распространения пульсовой волны. Рентгенологическое исследование стоп и нижних конечностей применяется для диагностики диабетической нейроостеоартропатии и склероза Менкеберга, что важно для определения степени поражения костных структур и оценки риска осложнений [20–22].

Транскутанная оксиметрия (ТсрО₂) представляет собой метод оценки микроциркуляторного кровотока и капиллярного гемодинамического статуса мягких тканей конечностей. Она позволяет объективно определить функциональное состояние сосудистой системы, степень тканевой ишемии и тем самым обоснованно выбрать оптимальный метод лечения – консервативный или хирургический. Измерение насыщения кислородом служит одним из ключевых прогностических факторов, позволяющих оценить вероятность успешного заживления трофических и язвенных дефектов у пациентов с сосудистой патологией [23].

Мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография (МСКТА) широко применяется на этапах подготовки к реваскуляризации. Этот метод обеспечивает высококачественное изображение артериального русла от аорты до стопы, однако ограничен в диагностике кальцинированных артерий голени, сопряжен с риском контраст-индуцированной нефропатии, а также требует учета лучевой нагрузки на пациента. Флуоресцентная ангиография (ФАГ) с использованием индоцианина

зеленого позволяет визуализировать степень перфузии мягких тканей стопы на значительной площади. Одним из преимуществ данного метода является его независимость от кальциноза и облитерации сосудов, что обеспечивает более достоверную оценку тканевой васкуляризации при сочетанной сосудистой патологии [24].

В исследовании Н. Шемякиной и соавт. было проанализировано 75 пациентов в возрасте $55 \pm 6,0$ лет. В первую группу вошли 25 пациентов с СД 2-го типа без клинических проявлений ангиопатии нижних конечностей. Во вторую группу включены 25 пациентов с СД2 и ангиопатией в виде трофических язв различной локализации. Контрольная группа состояла из 25 здоровых добровольцев. На первом этапе исследования определялись уровни гликированных соединений и малонового диальдегида в плазме крови методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. Авторы выделили прогностическую значимость повышения уровня альдегидов уже на доклинической стадии заболевания, когда концентрация конечных продуктов гликирования в сыворотке превышала средний уровень в 1,5–2 раза без проявления клинических симптомов. При развитии осложнений содержание кетоальдегидов увеличивалось в 5–7 раз [24].

Эксперты подчеркивают, что повышенный уровень липидов в плазме крови является ключевым фактором, вызывающим атеросклеротическое поражение сосудов. При этом особое значение придается соотношению ЛПНП к ЛПВП, а также уровню общего холестерина [25]. Атеросклероз характеризуется патологическими изменениями внутреннего слоя артерий, где локально накапливаются липиды и другие компоненты крови с последующим развитием фиброзной ткани. Гиперхолестеринемия оказывает прямое влияние на моноциты и эндотелиальные клетки, стимулируя прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию сосудов, что служит пусковым механизмом в развитии атеросклеротического процесса.

Для диабетической дислипидемии характерно повышение уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП. Кроме того, происходит увеличение концентрации наиболее атерогенного холестерина ЛПОНП и ЛПНП [26].

У пациентов СД высокий уровень ТГ и низкий уровень ЛПВП встречаются почти в три раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. У 14% пациентов с гипертриглицеридемией имеется СД2 [27, 28].

В метаанализе Т. Temelkova-Kurktschiev et al. продемонстрировано, что у женщин с СД2 уровень холестерина ЛПВП значительно ниже, чем у мужчин. При этом такие параметры, как общий холестерин, ТГ и ЛПНП, половых различий не выявляют [28].

Исследование А.Р. Глебовой выявило статистически значимую корреляционную связь между толщиной «интима – медиа» (ТИМ) и уровнем холестерина ($r = 0,4$) и ТГ ($r = 0,3$). Аналогичная корреляция была установлена между ЛПИ и концентрацией холестерина ($r = 0,4$) и ТГ ($r = 0,3$). Авторы заключили, что при СД2 показатели ТИМ тесно ассоциированы с дислипидемией [29].

Дополнительно следует отметить, что С-реактивный белок (СРБ) признан независимым фактором риска ССЗ.

Он оказывает патогенное воздействие на сосудистую стенку, вызывая эндотелиальную дисфункцию и стимулируя экспрессию и синтез провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли альфа, а также молекул адгезии. Кроме того, СРБ регулирует фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки, способствуя прогрессированию атеросклеротического процесса [30, 31].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Российские эксперты подчеркивают, что основой профилактики и консервативного лечения диабетической макроангиопатии является устранение факторов риска, способствующих развитию атеросклероза. Ключевыми направлениями являются достижение оптимального метаболического контроля, активное лечение артериальной гипертензии (включая обучение пациентов, систематический контроль артериального давления (АД) и назначение комбинированной антигипертензивной терапии при стойкой гипертензии), снижение избыточной массы тела, регулярная физическая активность и отказ от курения [32].

Рандомизированные клинические исследования подтвердили, что прекращение курения снижает риск развития сердечно-сосудистых, ишемических и цереброваскулярных осложнений, а также уменьшает частоту сосудистых поражений нижних конечностей [33]. Исследования К.Л. Bohnert показали, что табачный дым ингибирует секреторный пул простаглицлина – ключевого простагландина, регулирующего агрегацию тромбоцитов [34]. Следовательно, отказ от курения является особенно важным для пациентов с макроангиопатиями, поскольку вредные компоненты табака участвуют в патогенезе прогрессирования сосудистых повреждений.

Многочисленные клинические исследования подтверждают, что назначение статинов существенно снижает частоту нежелательных событий, связанных с поражением конечностей. Согласно рекомендациям Американской коллегии врачей, все пациенты с СД2 должны получать терапию статинами. Эти препараты улучшают функцию эндотелия через повышение активности эндотелиальной синтазы оксида азота и снижение экспрессии кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению продукции оксида азота. При этом сосудисто-протективный эффект статинов развивается значительно раньше, чем их гиполипидемическое действие [35].

Нарушения липидного обмена при декомпенсации СД считаются важным фактором риска поражения сосудистой системы конечностей. Современные клинические рекомендации регламентируют, что у всех пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей должен быть достигнут уровень холестерина ЛНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или снижение его уровня на $\geq 50\%$ при исходных значениях ЛНП в диапазоне 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) [36].

Важным элементом профилактики является достижение адекватной массы тела, соответствующей нормальным значениям индекса массы тела, находящегося в пределах 18,5–24,9 кг/м². Также рекомендовано контролировать окружность талии: не превышать 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Значения выше 102 см у мужчин и 88 см у женщин указывают на наличие абдоминального ожирения, связанного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [37].

По современным клиническим рекомендациям пациенты с подтвержденным диагнозом заболеваний периферических артерий нижних конечностей должны получать антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) и/или антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины – фраксипарин, далтепарин, эноксапарин). Применение данных препаратов должно проводиться под контролем состояния глазного дна. В терапии также используются дезагреганты, такие как пентоксифиллин и ницерголин, с целью улучшения микроциркуляции и снижения агрегации тромбоцитов [38–40].

Гомоцистеин-снижающие препараты могут применяться у пациентов с облитерирующими артериальными заболеваниями и уровнем гомоцистеина свыше 14 мкмоль/л. В качестве терапии широко используются витамины группы В. Согласно метаанализу, объединившему 12 клинических исследований с участием 1 114 пациентов, установлено следующее: при приеме фолиевой кислоты в дозировках от 0,5 до 5 мг/сут уровень гомоцистеина снижается в среднем на 25%, а дополнительный прием витамина B12 в дозе около 0,5 мг/сут уменьшает его концентрацию еще на 7%. При этом витамин B6 (средняя доза 6,5 мг/сут) не проявляет статистически значимого дополнительного эффекта [41].

Антиагрегантная терапия рекомендована пациентам с хроническим заболеванием артерий нижних конечностей для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти. В качестве верифицированных и относительно безопасных средств используются ацетилсалициловая кислота в дозе 75–325 мг и клопидогрел в дозе 75 мг/сут [42].

Цилостазол, селективный ингибитор фосфодиэстеразы III типа, назначается для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты и увеличения максимальной дистанции ходьбы. Стандартная терапевтическая схема – 100 мг дважды в сутки в течение 24 нед. – позволяет уменьшить проявления перемежающейся хромоты и удвоить максимальное расстояние продвижения до появления болевых ощущений. Механизм действия цилостазола включает антиагрегантный, антипролиферативный и вазодилатирующий эффекты [43].

Пентоксифиллин, производное метилксантина, является одним из немногих препаратов, одобренных для лечения перемежающейся хромоты в США. По мнению российских экспертов, рекомендуемая доза составляет 400 мг трижды в день. В исследовании, проведенном в 2007–2008 гг., изучена эффективность комплексной базисной терапии с использованием пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут. После окончания курса у 23% пациентов с хронической облитерирующей артериальной

недостаточностью наблюдалось исчезновение боли в покое, в т. ч. у 10,1% с IV стадией и 12,9% с III стадией заболевания. Тем не менее пентоксифиллин имеет низкий статус в международных рекомендациях из-за ограниченной доказательной базы по увеличению дистанции ходьбы [44].

Сулодексид представляет собой системный препарат группы гепариноидов – гликозаминогликан, состоящий на 20% из гепариноподобной фракции с молекулярной массой 7000 Да и на 20% из дерматансульфата с молекулярной массой 25 000 Да. Рекомендуемая доза – 250 липопroteinлипазных единиц (ЛЕ) перорально дважды в сутки. Клинические рекомендации 2013 г. содержат данные 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 849 пациентов с перемежающейся хромотой, показывающие эффективность данного препарата при длительном курсе терапии: 1 ампула (600 ЛЕ) в сутки в течение 10 дней, затем 1 капсула (500 ЛЕ) дважды в сутки до 2 мес. Эти результаты свидетельствуют о том, что данная терапия оказывает достоверно положительный результат [45].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств РФ включен генно-терапевтический препарат, активным компонентом которого является сверхскрученная плазмида, содержащая ген VEGF165. Препарат вводится местно внутримышечно в дозе 1,2 мг дважды с интервалом 14 сут. [46].

В исследовании И. Сучкова и соавт. проведена ретроспективная оценка эффективности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациентов с различной степенью хронической ишемии нижних конечностей. Пациенты были разделены на две группы: группа А – с легкими проявлениями хронической артериальной недостаточности (стадии I, IIa, IIb по классификации Покровского – Фонтейна) и группа Б – с тяжелыми нарушениями магистрального кровотока, включая критическую ишемию (стадии III, IV). В обеих группах отмечалось значительное снижение площади язвенных дефектов более чем на 50% у 86 и 56% пациентов соответственно ($p = 0,23$). При этом снижение размера раны более чем на 90% и сохранение конечности достоверно превышали показатели в группе с менее выраженной ишемией – 83% против 56% ($p = 0,02$) и 100% против 73% ($p < 0,001$) соответственно. Авторы заключили, что терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами, является эффективным адъювантным методом лечения язвенных дефектов на фоне снижения магистрального кровотока, особенно при невозможности его восстановления [46].

В последние десятилетия существенно возрос интерес к изучению роли пептидов в регуляции ключевых функций организма на молекулярном уровне [47]. Это способствовало появлению множества новых терапевтических препаратов пептидной природы. Особое значение имеют лекарственные средства, разработанные на основе пептидных комплексов, полученных из органов и тканей животных. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании И. Сучкова продемонстрировано, что внутримышечное введение

полипептидов сосудов крупного рогатого скота в дозе 5 мг 2–3 раза в неделю пациентам с хронической ишемией нижних конечностей IIB стадии по классификации Фонтейна – Покровского приводит к достоверному увеличению дистанции безболевого ходьбы на 46,2% и повышению ЛПИ на 11,8%. Доля пациентов, достигших прироста дистанции более 50%, составила 28 и 26% в группе, получавшей препарат, по сравнению с 3% в группе плацебо. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности ($p = 0,59983$). Авторами были установлены ангиотропный и эндотелий-протективный эффекты, предполагающие патогенетическую направленность терапии. Полученные данные подтверждают клиническую перспективность данного средства в составе комплексного лечения хронической ишемии нижних конечностей [46].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ

Лечебная физкультура (ЛФК) является эффективным и обязательным методом консервативной терапии перемежающейся хромоты у всех пациентов. Метаанализ J. Ivy et al. включал 21 исследование и продемонстрировал значительное улучшение времени безболевого ходьбы при регулярных занятиях ЛФК. Оптимальным режимом признано выполнение упражнений не менее 3 раз в неделю: ходьба до возникновения почти максимальной боли продолжительностью не менее 30 мин 3–5 раз в неделю, а общая длительность программы должна составлять 6 мес. и более. [48].

Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует пациентам с СД2 ежедневно выполнять аэробные упражнения средней интенсивности продолжительностью 30–60 мин с включением силовых тренировок не реже двух раз в неделю. Данные исследований свидетельствуют, что систематические силовые тренировки в течение нескольких месяцев ведут к существенному снижению инсулинорезистентности, проявляющемуся в уменьшении гиперинсулинемической реакции на глюкозную нагрузку при стабильной толерантности к глюкозе. Одновременно отмечается повышение скорости клиренса глюкозы при эугликемическом зажиме. Механизм поглощения глюкозы мышечной тканью определяется производением артериовенозной разницы концентраций глюкозы и мышечного кровотока. Инсулин не только усиливает захват глюкозы периферическими тканями, чувствительными к его действию, но и в дозозависимой манере вызывает острое расширение сосудов скелетных мышц, что увеличивает мышечный кровоток. Таким образом, инсулин оказывает комплексное воздействие, улучшая метаболическое поглощение глюкозы и микроциркуляторное обеспечение тканей [49].

В исследовании F. Magkos et al., посвященном влиянию физических тренировок на показатели гликемии и HbA1c, установлено, что регулярные занятия физической активностью способствуют улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2. Это выражается в снижении

гликированного гемоглобина на 10–20% от исходного уровня у лиц, выполняющих упражнения средней интенсивности по 30–60 мин 3–7 раз в неделю [50].

Аэробные упражнения увеличивают утилизацию глюкозы скелетными мышцами до пяти раз за счет инсулинонезависимых механизмов. После физических тренировок поглощение глюкозы остается повышенным в инсулинонезависимом (~ 2 ч) и инсулинозависимом (до 48 ч) механизмах, если упражнения продолжительны, что связано с восстановлением запасов гликогена в мышцах [51].

МЕТОДЫ АППАРАТНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИЕЙ

Физические факторы применяются на доклинических, функциональных, органических и язвенно-некротических стадиях заболевания с целью улучшения микроциркуляции. Их механизм действия основан на коррекции сосудистого тонуса мелких сосудов, нормализации реологических свойств крови и оптимизации трансапикалярного обмена. Дополнительно физические методы способствуют усилению кровоснабжения за счет снятия спазма магистральных артерий и стимуляции формирования коллатерального кровообращения. Ультразвуковая терапия доказала эффективность в улучшении эндотелиальной функции и периферического кровоснабжения у пациентов с СД и ЗПА. В рандомизированном исследовании, включающем 23 пациента с СД2 (средний возраст около 56 лет, индекс массы тела 28,6), пульсирующий ($0,08 \text{ Вт/см}^2$) и непрерывный ($0,4 \text{ Вт/см}^2$) режимы ультразвука (1 МГц, 5-минутное облучение плечевой артерии) значительно увеличивали складываемое просветно опосредованное расширение (Flow-mediated dilation, FMD) на 2,08 и 2,32% соответственно по сравнению с плацебо (умеренный эффект, $d \approx 0,65$), что свидетельствует о прямом сосудорасширяющем действии ультразвука при эндотелиальной дисфункции [52].

В пилотном исследовании Т. Ковалевой оценили безопасность и эффективность неинвазивной терапевтической ультразвуковой терапии у 12 пациентов с периферической артериальной болезнью (3–5-й стадии по классификации Резерфорда). Пациенты проходили 30–40 ежедневных сеансов по 90 мин, направленных на большеберцовые артерии. Результаты показали значительное увеличение периферического кровотока на 180% ($p < 0,001$) и улучшение тканевой оксигенации (StO₂ на 17%, $p = 0,020$) по итогам курса. Качество жизни пациентов также улучшалось, однако отдельные параметры не достигли статистической значимости. Терапия отличалась хорошей переносимостью и безопасностью. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для полноценной оценки клинической эффективности данного метода [53].

Дополнительным перспективным методом физической реабилитации при диабетической ангиопатии является низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛИ), которая

продемонстрировала потенциал в коррекции сосудисто-метаболических нарушений, способствуя улучшению микроциркуляции и метаболического статуса тканей [54].

На клиническом уровне НИЛИ сопровождается регрессом парестезий, стабилизацией артериального давления и субъективным улучшением микроциркуляции. Данные эффекты связаны с улучшением реологических свойств крови, снижением агрегации тромбоцитов и активацией эндотелиальной продукции оксида азота. Таким образом, НИЛИ рассматривается не только как сосудорасширяющий метод, но и как метаболически модулирующий агент, способный снижать атерогенность плазмы. В последние годы терапия отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Therapy, NPWT) стала рассматриваться не только как локальный метод заживления ран, но и как эффективный физиотерапевтический подход при диабетической ангиопатии нижних конечностей. Метаанализ W. Ren подтвердил, что интервальная вакуумная терапия способствует улучшению регионарного кровотока за счет стимуляции ангиогенеза, повышения перфузионного давления и активации микроциркуляции. Отмечено снижение отека и венозного застоя, улучшение сосудистого тонуса и проницаемости капилляров, а также модуляция оксидативного стресса с активацией эндотелиального синтеза оксида азота. Кроме того, вакуумная терапия положительно влияет на обменные процессы, увеличивая чувствительность тканей к инсулину благодаря улучшению кровоснабжения. Авторы подчеркивают высокую безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность интервальной вакуумной терапии, что оправдывает ее включение в комплексную реабилитацию пациентов с диабетической макроангиопатией [55].

Интерmittирующая пневматическая компрессия (ИПК) эффективна для улучшения периферической гемодинамики при макроангиопатии нижних конечностей у пациентов с СД. Принцип действия основан на циклическом сдавлении манжетами, что снижает периферическое сосудистое сопротивление и одновременно усиливает артериальный приток крови. Ключевым механизмом является стимуляция эндотелиальной синтазы оксида азота, увеличивающая продукцию оксида азота, способствующего вазодилатации и улучшению микроциркуляции. В результате наблюдается повышение транскутанного напряжения кислорода, усиление капиллярного кровотока и стабилизация трофических параметров мягких тканей. Этот эффект подтвержден рядом клинических исследований, включая метаанализ 2000 г. K. Delis, опубликованный в журнале *Vascular*, где выявлено статистически значимое повышение гемодинамических показателей у пациентов с сахарным диабетом [56].

В исследовании K.A. Zuj et al. подробно изучались дозозависимые эффекты ИПК при различных уровнях инфляционного давления (60, 90 и 120 мм рт. ст.) у пациентов с СД2. Результаты продемонстрировали, что инфляционные давления 90 и 120 мм рт. ст. достоверно повышают кожный кровоток в стопе по данным лазерной доплерометрии, тогда как давление 60 мм рт. ст. не оказывает значимого эффекта, что подчеркивает необходимость точной

оптимизации параметров давления для достижения максимального терапевтического результата [57].

Частота применения ИПК также имеет значимое влияние на сосудистое реагирование. Согласно N. Labropoulos наблюдается немедленный рост артериального притока и эндотелиальной реактивности в течение 20–35 с после начала цикла компрессии, при этом положительный эффект сохраняется около 50 с после сброса давления. Это указывает на необходимость применения т. н. быстрых режимов компрессии для максимального усиления микроциркуляции. Кроме того, применяясь в сочетании с физической нагрузкой (на этапе восстановления после упражнений), ИПК демонстрирует способность усиливать кровоток в средней и глубокой венозной системе, способствуя лучшему снабжению мышечных и соединительнотканых структур [58].

Исследование Е. Баклушина и соавт. показало, что применение ИПК во время и после физической нагрузки повышает сосудистую проводимость и объем периферического кровотока, что может способствовать снижению ишемического дефицита и ускорить восстановительные процессы [59].

Систематический обзор, проведенный A. Babber, обобщил данные о повышении артериального притока и микроциркуляции у пациентов с артериальной болезнью нижних конечностей, подчеркнув, что ИПК стабильно увеличивает гемодинамические показатели и может рассматриваться как вспомогательная терапия в тех случаях, когда проведение реваскуляризации невозможно или не приводит к адекватным результатам [60].

Таким образом, ИПК обеспечивает улучшение периферической гемодинамики, создавая условия для коррекции хронической ишемии у пациентов с диабетической макроангиопатией. Выбор адекватного давления (не менее 90 мм рт. ст.), оптимальной частоты цикла и сочетание с умеренной физической активностью представляют собой ключевые факторы успешной терапии, направленной на восстановление сосудистой функции и улучшение трофики тканей.

Нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС) представляет собой физиотерапевтический метод, основанный на воздействии электрических импульсов на периферические двигательные нервы нижних конечностей с целью активации мышечного «насоса». Чаще всего стимуляция проводится на уровне малоберцового нерва или икроножных мышц, что способствует улучшению венозного возврата, снижению периферического сосудистого сопротивления и усилению артериального кровотока. В контексте макроангиопатии нижних конечностей при СД данная методика является актуальной, т. к. помогает восстанавливать микроциркуляцию и снижать ишемические изменения, характерные для хронической артериальной недостаточности [61].

Рандомизированное контролируемое исследование N. Gomes et al., включавшее пациентов с диабетической макроангиопатией и перемежающейся хромотой, показало, что ежедневное применение НМЭС по 30 мин в течение 6 нед. приводит к значительному увеличению

болевого дистанции ходьбы на 71% и максимальной дистанции ходьбы на 46% ($p < 0,001$). Кроме того, было зарегистрировано статистически значимое повышение объема и средней скорости кровотока в бедренной артерии, что свидетельствует о положительном влиянии стимуляции на макроциркуляторные параметры [62].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании оценивалась эффективность НМЭС у пациентов с перемежающейся хромотой на фоне периферического атеросклероза. Основной целью служило изменение абсолютной дистанции ходьбы (АДХ) через 3 мес. по результатам тредмил-тестирования. Дополнительные параметры включали начальную дистанцию до появления боли, гемодинамические показатели, качество жизни и комплаентность. По итогам анализа, включавшего 160 пациентов, контролируемая физическая реабилитация (КФР) продемонстрировала достоверное увеличение АДХ по сравнению с медикаментозным лечением ($\Delta = 121,7$ м; 95% ДИ: 67,3–176,1; $p < 0,001$), подтверждая ее значение как базового компонента реабилитации при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. В то же время добавление НМЭС к КФР или самостоятельное ее применение не обеспечили статистически значимого увеличения дистанции ($\Delta = 27,2$ м; 95% ДИ: -26,9 до 81,3; $p = 0,323$) в общей популяции пациентов. Однако в непредпланированном субгрупповом анализе у пациентов с легкой степенью хромоты выявлено значимое увеличение АДХ ($\Delta = 120,6$ м; 95% ДИ: 16,0–225,1; $p = 0,03$), что позволяет предположить наибольшую эффективность метода на ранних стадиях ишемического процесса [62].

Систематический обзор и метаанализ N. Gomes et al., включавший тринадцать клинических исследований, из которых два были рандомизированными контролируемые, выявил, что НМЭС ассоциируется с увеличением максимальной дистанции ходьбы в среднем на 30–40 м (рост на 34–35%). При этом отмечалась значительная гетерогенность протоколов стимуляции, что затрудняет интерпретацию и объединение данных [62].

В то же время в многоцентровом британском рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном в NESIC, включавшем 200 пациентов с перемежающейся хромотой, НМЭС в качестве дополнения к стандартной терапии не оказала существенного влияния на абсолютные показатели дистанции ходьбы в общей выборке. Тем не менее у пациентов с легкой степенью перемежающейся хромоты наблюдалось значимое улучшение функциональной способности (+120,55 м, $p = 0,03$), что подчеркивает необходимость стратификации пациентов по степени выраженности заболевания для оценки терапевтического эффекта [63].

Данные литературных источников демонстрируют, что НМЭС оказывает выраженный положительный эффект на гемодинамические показатели, включая увеличение объема и скорости кровотока, а также улучшение микроциркуляции. Клинически это проявляется значительным увеличением дистанции ходьбы и улучшением функционального состояния пациентов с диабетической макроангиопатией нижних конечностей. Высокий

уровень комплаентности пациентов объясняется удобством методики, что особенно важно при проведении длительных курсов реабилитации. Вместе с тем наблюдается значительная вариабельность параметров стимуляции, таких как частота, интенсивность и длительность сеансов, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших стандартизированных исследований для выработки единых клинических рекомендаций и оптимизации протоколов лечения. Электромагнитная терапия, в частности использование импульсных электромагнитных полей (ИЭМП), рассматривается как дополнительный метод в комплексном лечении ишемии нижних конечностей, связанной с макроангиопатией при сахарном диабете. Ранние доклинические исследования демонстрируют патофизиологические предпосылки применения ИЭМП: на моделях диабета у животных ИЭМП способствуют ускоренному заживлению ран, предотвращают некроз тканей после ишемических повреждений, увеличивают плотность капилляров (CD31+) и уровень фактора роста фибробластов 2, что свидетельствует об активации ангиогенных сигнальных путей и восстановлении микроциркуляции [64].

Одним из немногих клинических исследований, направленных на оценку эффективности ИЭМП при макроангиопатии, является рандомизированное контролируемое исследование с участием 30 мужчин в возрасте 45–65 лет с периферическим артериальным заболеванием II стадии по классификации Фонтейна. Экспериментальная группа получила курс ИЭМП (частота 15 Гц, индукция 20 Гс, продолжительность сеанса 60 мин трижды в неделю) в течение 8 нед., тогда как контрольная группа получала стандартную терапию без физиотерапевтического вмешательства. Все участники принимали одинаковые медикаменты и придерживались диеты. Результаты исследования выявили статистически достоверное улучшение дистанции безболевой и максимальной ходьбы, а также увеличение индекса ЛПИ в экспериментальной группе по сравнению с исходными данными и контрольной группой ($p < 0,01$ для функциональных параметров, $p = 0,012$ для ЛПИ). Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии ИЭМП на физическую выносливость и регионарную гемодинамику у пациентов с начальной стадией облитерирующего атеросклероза. Вместе с тем методологические ограничения исследования: небольшой размер выборки, однородный гендерный состав и краткий срок наблюдения – снижают степень доказательности полученных результатов и требуют проведения дальнейших масштабных и разнообразных по дизайну исследований для подтверждения данных эффектов [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных научных данных подтверждает высокую актуальность проблемы оптимизации медицинской реабилитации пациентов с СД2, осложненным макрососудистыми поражениями. Данные публикаций свидетельствуют о том, что физиотерапевтические методы успешно применяются в лечении диабетической ангиопатии, однако в настоящее время доказательная

база их эффективности остается ограниченной и требует дальнейшего расширения. Несмотря на широкое внедрение комплексных терапевтических подходов, включающих медикаментозное лечение, физиотерапию и ЛФК, сохраняется необходимость разработки новых патогенетически обоснованных методов. Такие методы должны обеспечивать комплексное воздействие как

на функциональное состояние нижних конечностей, так и на системные механизмы сосудистой дисфункции, что может способствовать улучшению клинических исходов и качества жизни пациентов.



Поступила / Received 12.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2025
Принята в печать / Accepted 02.10.2025

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Bin Z, Archie WR, Edward WG, Kate ES, Rodrigo MC, James EB et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *ancet*. 2024;404(10467):2077–2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00231-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00231-7).
- Савельева ВА. Влияние длительности заболевания сахарным диабетом второго типа на развитие осложнений. В: Маскевич СА (ред.). *Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы конференции. Республика Беларусь, Минск, 17–18 мая 2018 г.* Минск: ИВЦ Минфина; 2018. Ч. 2. С. 326–327. Режим доступа: http://aquacultura.org/upload/files/pdf/biblio/crustacea/Толубев_2018.pdf.
- Демидова ТЮ, Зенина СГ. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):467–474. <https://doi.org/10.14341/DM12486>.
- Demidova TY, Zenina SG. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):467–474. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12486>.
- Barrera EFX, Szeto A, Mendez AJ, Garg R, Goldberg RB. The nature and characteristics of hypertriglyceridemia in a large cohort with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2023;37(2):108387. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108387>.
- Karakasis P, Theofilis P, Patoulidis D, Vlachakis PK, Antoniadis AP, Fragakis N. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2196. <https://doi.org/10.3390/ijms26052196>.
- Haddad JA, Annabi FOA, Abbasi H, AlSamen MAA, Ammari FL, Haddad FH. The Prevalence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes in Jordan: The PACT-MEA Study. *Diabetes Ther*. 2025;16(5):899–913. <https://doi.org/10.1007/s13300-025-01718-7>.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
- Gyldenkerne C, Olesen KKW, Thrane PG, Hansen MK, Stødkilde-Jørgensen N, Sørensen HT et al. Trends in Peripheral Artery Disease, Lower-Extremity Revascularization, and Lower-Extremity Amputation in Incident Type 2 Diabetes: A Danish Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2025;48(1):76–83.
- Boulton A, Connor H, Cavanagh P. *The foot in diabetes 3rd ed.* Wiley & Sons; 2000. 372 p. <https://doi.org/10.1002/dmrr.833>.
- Минаков ОЕ, Андреев АА, Остроушко АП. Синдром диабетической стопы. *Вестник экспериментально и клинической хирургии*. 2017;10(2):165–172. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-2-165-172>.
- Minakov OE, Andreev AA, Ostroushko AP. The Diabetic Foot Syndrome. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017;10(2):165–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-2-165-172>.
- Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, et al. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):528–535. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.03.013>.
- Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Hidaka T et al. Borderline ankle-brachial index value of 0.91–0.99 is associated with endothelial dysfunction. *Circ J*. 2014;78(7):1740–1745. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0165>.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–107. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>.
- Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3664. <https://doi.org/10.3390/ijms20153664>.
- Niwa H, Takahashi K, Dannoura M, Oomori K, Miyoshi A, Inada T et al. The Association of Cardio-Ankle Vascular Index and Ankle-Brachial Index with Macroangiopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):616–623. <https://doi.org/10.5551/jat.45674>.
- Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Hidaka T et al. Borderline ankle-brachial index value of 0.91–0.99 is associated with endothelial dysfunction. *Circ J*. 2014;78(7):1740–1745. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0165>.
- Носов АЕ, Горбушина ОЮ, Власова ЕМ, Алексеев ВБ. Прогностическая значимость параметров артериальной жесткости в выявлении пациентов очень высокого риска. *Кардиология*. 2020;60(10):27–32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n.1239>.
- Nosov AE, Gorbushina OY, Vlasova EM, Alekseev VB. Prognostic significance of arterial stiffness parameters in the identification of very high-risk patients. *Kardiologiya*. 2020;60(10):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n.1239>.
- Ghimire MR, Acharya S, Pandey S, Aryal D, Shah P, Soti B, et al. Screening of Peripheral Arterial Disease in Patients with Diabetes. *J Nepal Health Res Counc*. 2023;21(1):46–49. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v21i1.4402>.
- Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *J Diabetes Res*. 2020;2020:9419413. <https://doi.org/10.1155/2020/9419413>.
- Song Y, Zhang Y, Zhang Y, Hu B. Two-dimensional ultrasound and two-dimensional shear wave elastography on femoral and saphenous neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Neurol*. 2022;13:996199. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.996199>.
- Tall S, Prahalad P, Adiels M, Rosengren A, Virtanen SM, Maahs DM, Knip M. Increased Risk of Type 1 Diabetes in Boys Under the Age of 5 Years During COVID-19 Lockdowns in Finland, Sweden and Stanford, CA, USA-An Observational Multicenter Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2025;41(6):e70084. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70084>.
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>.
- Шемякина НА. Новые возможности в диагностике и лечении макроангиопатий нижних конечностей у пациентов сахарным диабетом 2-го типа. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;26(2S):1–157. https://doi.org/10.12737/article_5a0a8ee3048e76.65175111.
- Shemyakina NA. To the question of diagnostics and ways of correction of the diabetic macrovascular disease of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a0a8ee3048e76.65175111.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Демидова ТЮ. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):111–116. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5498>.
- Demidova TY. Vascular complications of type 2 diabetes mellitus beyond the reach of glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5498>.
- Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):891–897. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.008>.
- Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M. The lipid triad in type 2 diabetes – prevalence and relevance of hypertriglyceridaemia/low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(2):75–79. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815753>.
- Глебова АР, Батрак ГА. Особенности макроангиопатии нижних конечностей у пациентов сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. В: Томилова ИК (ред.). *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья*

- и патологии человека: сборник трудов конференции. Иваново, 7–8 апреля 2020 г. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2020. С. 319–321. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vbascd>.
30. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.006>.
 31. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(2):148–154. <https://doi.org/10.1007/s11883-005-0038-9>.
 32. Berg MJ, Graaf Y, Deckers JW, Kanter W, Algra A, Kappelle LJ et al. SMART study group. Smoking cessation and risk of recurrent cardiovascular events and mortality after a first manifestation of arterial disease. *Am Heart J*. 2019;213:112–122. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.03.019>.
 33. Selvarajah S, Black JH, Malas MB, Lum YW, Propper BW, Abularrage CJ. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2014;59(5):1308–1314. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.12.011>.
 34. Bohnert KL. Remote Research and Needs in People with Diabetes and Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;1(5):52–58. <https://doi.org/10.1177/19322968221103610>.
 35. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005;7(6):459–466. <https://doi.org/10.1007/s11936-005-0031-1>.
 36. Naaman SC. Update on Pillars of Therapy in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2023;9(1):1574–1586. <https://doi.org/10.2337/dci23-0030>.
 37. Анисимов СВ, Козлов АВ. Современные подходы в лечении окклюзирующих рестенозов артерий нижних конечностей. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7S):3635. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3635>.
 38. Anisimov SV, Kozlov AV. Modern approaches in the treatment of occlusive restenosis of the arteries of the lower extremities. Case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7S):3635. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3635>.
 39. Казанцев АВ, Кормасов ЕА. Выбор метода лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей на основе прогнозирования течения заболевания. *Хирургическая практика*. 2017;1(1):33–37. Режим доступа: <https://www.spractice.ru/jour/article/view/47/47>.
 40. Kazantsev V, Korymasov EA. Choosing the method of treatment of obliterating atherosclerosis arteries of lower limbs based on prediction of the disease. *Surgical Practice (Russia)*. 2017;1(1):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.spractice.ru/jour/article/view/47/47>.
 41. Clinical Practice Guidelines. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2024;67(1):9–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.08.067>.
 42. Lackland DT, Weber MA. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):569–571. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.009>.
 43. Pearce L, Ghosh J, Counsell A, Serracino-Inglott F. Cilostazol and peripheral arterial disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(15):2683–2690. <https://doi.org/10.1587/14656566.9.15.2683>.
 44. Litchman ML. Using patient-generated health data from mobile technologies for diabetes self-management support. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(2):415–420. <https://doi.org/10.1177/1932296815111727>.
 45. Fisher EB. Peer support in diabetes self-management: evidence from clinical trials. *Family Practice*. 2017;34(3):284–290. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0914>.
 46. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:49–65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
 47. Kontopodis N, Tavlak E, Papadopoulos G, Pantidis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G, Ioannou C. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(1):45–51. <https://doi.org/10.1177/1534734615575829>.
 48. Сучков ИА, Калинин РЕ, Мжаванадзе НД, Камаев АА, Буренин АГ, Ларьков РН. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023;29(1):23–33. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2023/1>.
 49. Suchkov IA, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, Kamaev AA, Burenin AG, Larkov RN. Efficacy and safety of a vascular regulatory polypeptide-based drug for the treatment of intermittent claudication: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Angiology and Vascular Surgery*. 2023;29(1):23–33. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2023/1>.
 50. Bayliss EA. Multimorbidity and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:85. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.120>.
 51. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med*. 1997;24(5):321–336. <https://doi.org/10.2165/00007256-199724050-00004>.
 52. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. <https://doi.org/10.4158/cs-2019-0472>.
 53. Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras S, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clinical Science*. 2008;114(1):59–64. <https://doi.org/10.1042/CS20070134>.
 54. Signori LU, Rubin Neto LJ, Jaenisch RB, Puntel GO, Nunes GS, Paulitsch FS et al. Effects of therapeutic ultrasound on the endothelial function of patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 2023;56:e12576. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12576>.
 55. Khalsa B, Archie M, Nazer B, Razavi MK. Noninvasive therapeutic ultrasound to increase perfusion in chronic limb-threatening ischemia: An early feasibility study. *Vasc Med*. 2025;30(1):20–26. <https://doi.org/10.1177/1358863X241305093>.
 56. Ковалева ТВ. Опыт применения лазерной терапии у пациентов сахарным диабетом с дислипидемией. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(1):13–17. <https://doi.org/10.14341/probl11426>.
 57. Kovaleva TV. Laser therapy of diabetes with dyslipidemia. *Problemy Endokrinologii*. 2002;48(1):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl11426>.
 58. Deng YX, Wang XC, Xia ZY, Wan MY, Jiang DY. Efficacy and safety of negative pressure wound therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *World J Diabetes*. 2025;16(6):103520. <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i6.103520>.
 59. Ren W, Duan Y, Jan YK, Li J, Liu W, Pu F, Fan Y. Effect of intermittent pneumatic compression with different inflation pressures on the distal microvascular responses of the foot in people with type 2 diabetes mellitus. *Int Wound J*. 2022;19(5):968–977. <https://doi.org/10.1111/iwj.13693>.
 60. Delis KT, Labropoulos N, Nicolaides AN, Glenville B, Stansby G. Effect of intermittent pneumatic foot compression on popliteal artery haemodynamics. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(3):270–277. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.1028>.
 61. Zuj KA, Prince CN, Hughson RL, Peterson SD. Enhanced muscle blood flow with intermittent pneumatic compression of the lower leg during plantar flexion exercise and recovery. *J Appl Physiol*. 2018;124(2):302–311. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00784.2017>.
 62. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med*. 2002;7(2):141–148. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm423oa>.
 63. Баклушина ЕА, Ястребцева ИП. Электромиостимуляция в нейрореабилитации. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016;1(1):49–54. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-1-49-54>.
 64. Baklushina EA, Yastrebtsova IP. The application of electrical myostimulation for the purpose of neuro-rehabilitation. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2016;15(1):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-1-49-54>.
 65. Babber A, Ravikumar R, Onida L, Lane TRA, Davies AH. Effect of footplate neuromuscular electrical stimulation on functional and quality-of-life parameters in patients with peripheral artery disease: pilot, and subsequent randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2020;107(4):355–363. <https://doi.org/10.1002/bjs.11398>.
 66. Burgess L, Smith S, Babber A, Shalhoub J, Fiorentino F, de la Rosa CN et al. *Neuromuscular electrical stimulation as an adjunct to standard care in improving walking distances in intermittent claudication patients: the NESIC RCT*. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2023. <https://doi.org/10.3310/WGRF4128>.
 67. Gomes Neto M, Oliveira FA, Reis HF, de Sousa Rodrigues E Jr, Bittencourt HS, Oliveira Carvalho V. Effects of neuromuscular electrical stimulation on physiologic and functional measurements in patients with heart failure: A systematic review with meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(3):157–166. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000151>.
 68. Smith A, Brown C, Jones D, Smith S, Rosa CN, Fiorentino F et al. Neuromuscular electrical stimulation in patients with intermittent claudication: a multicenter randomized controlled trial (NESIC). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(1):88–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.08.012>.
 69. Mahdi AA, Mahmoud RR. An eight-week pulsed electromagnetic field improves physical functional performance and ankle-brachial index in men with Fontaine stage II peripheral artery disease. *Adv Rehabil*. 2021;35(4):1–8. <https://doi.org/10.5114/areh.2021.109710>.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Симонян Мариам Андраниковна, младший научный сотрудник отдела нейрореабилитации и клинической психологии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; hsuum@mail.ru

Васильева Валерия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; valeri08.00@bk.ru

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского управления, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; marchenkovala@nmicrk.ru

Кузюкова Анна Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом нейрореабилитации и клинической психологии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; anna_kuzyukova@mail.ru

Кияткин Владимир Александрович, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; va_k53@mail.ru

Information about authors:

Mariam A. Simonyan, Junior Research Fellow, Department of Neurorehabilitation and Clinical Psychology, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; hsuum@mail.ru

Valeriia A. Vasileva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; valeri08.00@bk.ru

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Department, Head of Somatic Leading Researcher Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; marchenkovala@nmicrk.ru

Anna A. Kuzyukova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Neurorehabilitation and Clinical Psychology, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; anna_kuzyukova@mail.ru

Vladimir A. Kiyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; va_k53@mail.ru

Влияние терапии ибандроновой кислотой на исходы медицинской реабилитации пациенток с постменопаузальным остеопорозом: данные 6-месячного наблюдения

Л.А. Марченкова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, marchenkovala@nmicrk.ru

В.А. Васильева, <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>, valeri08.00@bk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

Введение. Ибандроновая кислота – важный препарат для лечения остеопороза с выраженным противорезорбтивным эффектом. Несмотря на доказанную эффективность, сохраняются вопросы относительно ее роли в поддержании длительного результата после медицинской реабилитации.

Цель. Оценить влияние препарата Резовива 150 мг (пероральная ибандроновая кислота) на длительность поддержания эффекта медицинской реабилитации у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, проходящих второй этап реабилитации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 женщин старше 45 лет с постменопаузальным остеопорозом, разделенных на основную группу (n = 35), получавшую Резовиву 150 мг 1 раз в месяц, и группу сравнения (n = 35). Все пациентки обеих групп получали витамин D3 (холекальциферол) в среднем по 1500 МЕ в день. Эффективность оценивалась через 6 мес. с помощью функциональных тестов (оценка функции передвижения, силы мышц спины и живота, равновесия), оценки боли по ВАШ и качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты. В основной группе наблюдалось улучшение статической (p = 0,017) и динамической выносливости мышц спины (p = 0,024 vs с исходным уровнем; p = 0,030 vs с группой сравнения), увеличение скорости ходьбы (p = 0,043) и сокращение времени выполнения теста «Встань и иди» (p = 0,035 vs с исходным уровнем; p = 0,028 vs с группой сравнения). Отмечено снижение смещения тела вперед в тесте Фукуды (p = 0,035 vs с исходным уровнем; p = 0,047 vs с группой сравнения) и улучшение равновесия на одной ноге. Серьезно улучшились показатели физического функционирования, выраженности боли и жизненной активности по SF-36. Снижение болевого синдрома выявлено только в основной группе.

Выводы. Резовива 150 мг эффективно поддерживает результаты медицинской реабилитации у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Ключевые слова: бисфосфонаты, двигательная активность, качество жизни, мышечная сила, ибандроновая кислота

Благодарности. Работа проведена при поддержке компании ООО «Фармсинтез» (Россия).

Для цитирования: Марченкова ЛА, Васильева ВА. Влияние терапии ибандроновой кислотой на исходы медицинской реабилитации пациенток с постменопаузальным остеопорозом: данные 6-месячного наблюдения. *Медицинский совет.* 2025;19(16):220–227. <https://doi.org/10.21518/ms2025-384>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of ibandronic acid therapy on outcomes of medical rehabilitation of patients with postmenopausal osteoporosis: data from a 6-month follow-up

Larisa A. Marchenkova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, marchenkovala@nmicrk.ru

Valeriia A. Vasileva, <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>, valeri08.00@bk.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Introduction. Ibandronic acid is an important drug for osteoporosis therapy, with a pronounced antiresorptive effect. Despite its proven efficacy, questions remain regarding its role in maintaining long-term effects after medical rehabilitation.

Aim. Assess the effect of the drug Rezoviva 150 mg (oral ibandronic acid) treatment on the duration of maintenance of the medical rehabilitation effect in postmenopausal women with diagnosed osteoporosis undergoing the second stage of medical rehabilitation.

Materials and methods. The study included 70 women aged 45 and older, postmenopausal for more than one year, admitted for the second stage of medical rehabilitation due to musculoskeletal diseases with a diagnosis of postmenopausal osteoporosis. The women were randomized into two groups: the main group (n = 35), receiving Rezoviva (ibandronic acid, 150 mg tablets once monthly), and a comparison group (n = 35). All patients in both groups received cholecalciferol (vitamin D3) at an average

dose of 1500 IU per day. Effectiveness was assessed after 6 months using a battery of functional tests for evaluating mobility, back and abdominal muscle strength, static and dynamic balance, as well as pain assessment using a 5-point VAS and quality of life via the SF-36 questionnaire.

Results. After 6 months, the main group showed improved static ($p = 0.017$) and dynamic endurance of back muscles ($p = 0.024$ vs with the initial level; $p = 0.030$ vs with the comparison group), increased walking speed in the 10-meter walk test ($p = 0.043$), and decreased time to complete the "Get Up and Go" test ($p = 0.035$ vs baseline; $p = 0.028$ vs comparison group), compared to baseline and the comparison group. There was also a reduction in forward body sway in the Fukuda test ($p = 0.035$ vs baseline; $p = 0.047$ vs comparison group) and increased balance time on one leg with eyes open. Quality of life scores improved significantly in physical functioning, pain severity, and vitality domains in the main group. Pain reduction was only observed in the main group.

Conclusion. Preliminary data indicate that treatment with Rezoviva 150 mg (oral ibandronic acid) effectively maintains the benefits of medical rehabilitation in postmenopausal women with osteoporosis.

Keywords: bisphosphonates, physical activity, quality of life, muscle strength, Ibandronic acid

Acknowledgment. This study was carried out with the support of the company OOO Pharmsintez (Russia).

For citation: Marchenkova LM, Vasileva VA. Influence of ibandronic acid therapy on outcomes of medical rehabilitation of patients with postmenopausal osteoporosis: Data from a 6-month follow-up. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):220–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-384>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальное значение постменопаузального остеопороза связано с развитием патологических переломов при минимальной травме, наиболее значимыми из которых являются переломы бедренной кости и позвонков [1], которые выявляются у 137 млн женщин в возрасте 50 лет и старше [2]. В России 33,8% городских женщин в возрасте 50 лет и старше имеют остеопороз, а 24% уже перенесли переломы [3]. Переломы при остеопорозе приводят к выраженному снижению качества жизни и функциональности, болевому синдрому, выраженным психоэмоциональным нарушениям, потере способности к самообслуживанию, инвалидности и повышению риска смерти [4–6]. Снизить риск развития остеопорозных переломов и предотвратить ассоциированные с ними осложнения помогает своевременно назначенная патогенетическая терапия остеопороза [1].

Исследование частоты выявления остеопороза, связанных с ним переломов и факторов риска у 600 мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию [7], показало, что 41,8% из них имеют факторы риска остеопороза, в т. ч. 31,2% – множественные факторы риска. 37,3% пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию, имеют высокую вероятность развития низкоэнергетических переломов, 34,1% – установленный диагноз остеопороза, а 30,0% уже перенесли остеопорозные переломы. Однако при этом 41,5% пациентов с остеопорозом или высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию, не получают эффективной патогенетической терапии заболевания [7].

Еще одним важным аргументом для назначения патогенетической терапии остеопороза в дополнение к процедурам физической терапии проходящим медицинскую реабилитацию пациентам с остеопорозом является высокий риск развития повторных переломов и травм, в т. ч. ассоциированный с некоторыми методами лечебной физкультуры.

Наконец, есть единичные данные, что назначение антирезорбтивной терапии улучшает исходы медицинской

реабилитации пациентов с остеопорозом. В исследовании 2021 г. K. Shibasaki et al. изучали связь между исходами медицинской реабилитации и назначением фармпрепаратов, в т. ч. для лечения ОП, у 217 пожилых людей с низкоэнергетическими ПБК и ПП. Была выявлена значимая связь между увеличением показателя функциональной независимости с назначением препаратов для лечения ОП (грубая оценка: $\beta = 0,167$, $p = 0,014$; скорректированная модель: $\beta = 0,180$, $p = 0,016$). Участники, которым были назначены антиостеопоротические препараты, имели больший прирост функциональной независимости, чем участники, которые данную терапию не получали [8].

В проведенном ранее исследовании было показано, что назначение антирезорбтивной терапии в сочетании с нутритивной поддержкой пациентов с остеопорозом и высоким риском переломов добавками кальция и витамина D₃ способствует достоверно значимому ($p < 0,05$) сохранению достигнутых во время реабилитации значений мышечной силы до 6 мес., показателей качества жизни и равновесия – до 12 мес. после завершения реабилитации, а также достоверному повышению минеральной плотности кости через 12 мес. в сравнении с исходным уровнем в позвоночнике – на 4,2%, в шейке бедра – на 3,0% и в проксимальном отделе бедра – на 2,7% [8–11].

Целью научной работы была оценка влияния лечения препаратом Резовива 150 мг (пероральная форма ибандроновой кислоты 150 мг) на длительность поддержания эффекта медицинской реабилитации у пациенток с установленным постменопаузальным остеопорозом, проходящих второй этап медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения составили женщины в возрасте 45 лет и старше в периоде постменопаузы длительно – не менее 1 года, поступающие на госпитализацию для проведения второго этапа медицинской реабилитации по поводу заболеваний костно-мышечной системы

и имеющие установленный диагноз системного постменопаузального остеопороза по следующим критериям согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ КР87 «Остеопороз» (2021 г.):

- наличие как минимум одной компрессионной деформации позвонка со степенью снижения одной из высот тела позвонка $\geq 20\%$ по данным рентгенологического исследования, перелома бедренной кости или 2 и более периферических переломов остеопоротического генеза,
- значения минеральной плотности кости в одной из диагностически значимых зон (позвоночном сегменте L₂-L₄, проксимальном отделе бедра в целом (totalhip) или шейке бедренной кости) $\leq -2,5$ по T-критерию,
- высокий абсолютный 10-летний риск переломов по FRAX.

В программу не включались пациенты, имеющие следующие критерии:

- мужской пол,
- вторичные формы остеопороза,
- наличие абсолютных противопоказаний к пероральному приему ибандроновой кислоты (гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек, клиренс креатинина < 30 мл/мин), поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте, неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин,
- остеомалация,
- дефицит витамина D,
- прием пероральных глюкокортикоидов, противосудорожных и других препаратов, ятрогенных в отношении костной ткани,
- злокачественные новообразования, нуждающиеся в радикальном лечении,
- все заболевания, при которых больные не способны к самостоятельному передвижению и самообслуживанию и нуждаются постоянно в специальном уходе,
- психические заболевания, умственная отсталость, патологическое развитие личности с выраженными расстройствами поведения и социальной адаптации и другие состояния и заболевания, которые могли повлиять на результаты работы, в частности качество заполнения применяемых опросников.

В работу были включены 70 женщин, удовлетворяющих критериям включения/невключения. В первый день поступления в отделение медицинской реабилитации пациентки проходили комплексное обследование и затем начинали 14-дневный индивидуальный курс медицинской реабилитации, который включал занятия разными методами лечебной физкультуры и процедуры аппаратной физиотерапии.

На этом фоне 70 пациенток методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: основную ($n = 35$) и группу сравнения ($n = 35$). Женщинам основной группы для лечения остеопороза был назначен пероральный бисфосфонат Резовива (ибандроновая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, № рег. разрешения ЛП-№ (002388)-(РГ-РУ) от 22.05.2023 г.). Препарат

назначался по 1 таблетке 150 мг 1 раз в месяц строго натощак с планируемой длительностью лечения 5 лет. Всем пациенткам было рекомендовано в течение 60 мин после приема препарата не ложиться в постель, сохранять вертикальное положение и не принимать в течение этого времени никакой жидкости, кроме чистой воды, пищи и лекарственных препаратов. Также все пациентки основной и сравниваемой групп получали холекальциферол (витамин D₃) в средней дозе 1500 МЕ в день согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ КР87 «Остеопороз» (2021 г.).

Согласно дизайну научной работы период наблюдения пациенток составил 12 мес. В настоящее время получены данные 6-месячного наблюдения пациенток и проведена оценка нескольких основных исследуемых параметров: выраженности болевого синдрома в спине, двигательной активности и мышечной силы. Также через 6 мес. проведен анализ ряда дополнительных критериев эффективности: показателей качества баланса, интенсивности болевого синдрома и показателей качества жизни по шкале SF-36.

Исходно всем пациенткам проводили:

1. Клинический осмотр и сбор анамнеза.
2. Расчет абсолютного 10-летнего риска переломов при помощи международного инструмента – расчета FRAX.
3. Костную денситометрию методом двухэнергетической абсорбциометрии на денситометре Lunar Prodigy (производство General Electric) с определением МПК поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедренной кости.

Для оценки эффективности проводимого лечения исходно и на этапе 6-месячного наблюдения также использовали следующие методы исследования:

1. «Батарей» функциональных тестов для оценки функции передвижения, силы мышц спины и живота и показателей статического и динамического равновесия [12]:
 - Тест «Встань и иди». Исходная поза (и.п.) сидя на стуле. Пациент встает со стула, проходит расстояние 3 м и возвращается в исходное положение. Засекается время. Норма до 10 с.
 - Десятиметровый тест ходьбы. Выполняется в помещении с разметкой на полу. И.п. стоя, без опоры, пациент начинает идти по команде. Засекается время, необходимое чтобы преодолеть расстояние (со 2-го по 8-й метр). Нормы для лиц 40–60 лет: 1,31–1,43 м/с.
 - Тест на выносливость мышц к статической нагрузке. Для мышц живота: и.п. лежа на спине, руки на затылке, ноги согнуты в тазобедренных суставах до 60°. Пациент приподнимает туловище, пока таз не опрокидывается (приседание), засекается время, которое он может удержать положение. Норма для лиц 45–60 лет 40–60 с. Для мышц спины: и.п. лежа на животе, грудная клетка свешивается с опоры, туловище согнуто до 30°, руки за головой, бедра и таз фиксированы. Пациент выполняет разгибание из положения опущенного туловища вплоть до горизонтального уровня или выше. Норма для лиц 45–60 лет от 60 до 90 с.
 - Тест на выносливость мышц к динамической нагрузке. Для мышц живота: и.п. лежа на спине, ноги согнуты в коленях под углом 60°, руки скрестно на груди, ступни ног

фиксируются. Пациент должен согнуться до касания локтями бедер и обратным движением вернуться в и.п. Засчитывается количество сгибаний за 1 мин. Норма для лиц 45–60 лет до 30 раз. Для мышц спины: и.п. лежа на животе, грудная клетка свешивается с опоры, туловище согнуто до 30°, руки скрестно на груди, бедра и таз фиксированы на опоре. Пациент разгибается из положения опущенного туловища вплоть до горизонтального уровня или выше. Норма для лиц 45–60 лет до 30 раз.

■ Тест «стойка на одной ноге» с открытыми и закрытыми глазами для оценки функции статического равновесия. И.п. босиком на ровной поверхности, стойка на одной ноге, вторая нога согнута в колене и максимально развернута кнаружи, пятка касается подколенной чашечки опорной ноги, руки на поясе, голова прямо. Пациент удерживает равновесие сначала на левой, потом на правой ноге, сначала с открытыми, затем с закрытыми глазами. Результат представляет собой показатель времени удержания равновесия. Для возраста 45–60 лет с открытыми глазами допустимая норма 30 с, с закрытыми глазами – 15 с.

■ Тест ходьбы на месте (тест Фукуды) для оценки функции динамического равновесия. И.п. глаза закрыты, голова прямо, ноги босые, кисти вытянутых вперед рук не соприкасаются. Пациент марширует на месте с высоким поднятием бедра на угол 45°. Врач-исследователь оценивает градус смещения и расстояние, на которое пациент сместился от исходной позиции. В норме любой человек после 50 шагов поворачивается вокруг своей оси максимум на 20–30°.

2. Исследование боли по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

3. Оценку качества жизни с помощью валидизированного в России опросника SF-36, который содержит 36 вопросов, сгруппированных в 11 разделов¹. Результат обработки данных опросника представляется по 8 шкалам: 1) физическое функционирование; 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; 3) выраженность боли; 4) общий уровень здоровья; 5) жизненная активность; 6) социальное функционирование; 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 8) психическое здоровье. Полученные ответы в результате обработки дают сумму баллов по каждой шкале. Максимальное значение 100 – наилучшее состояние качества жизни, а минимальное – 0, которое свидетельствует о наихудшем состоянии качества жизни по шкале этого теста.

Протокол научной работы был одобрен к проведению на заседании локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ РК» от 20.06.2024 г. Все пациентки основной и контрольной групп подписали добровольное информированное согласие на участие в данной научной работе.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе Microsoft Statistica 11.0. Значения показателей в группах с нормальным распределением приведены в виде средних значений и квадратичного стандартного отклонения – $M \pm s$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы

и 25-го и 75-го квартилей – Me [25%; 75%]. Оценка достоверности различий средних значений показателей с нормальным распределением проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Для величин, не подчиняющихся закону нормального распределения, в связанных выборках достоверность различий установлена с помощью критерия Вилкоксона, в несвязанных – с помощью критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследование женщин на этапе скрининга до начала реабилитации и лечения показало, что наблюдаемые группы пациенток с постменопаузальным остеопорозом были статистически равнозначны ($p > 0,05$) по возрасту, длительности периода постменопаузы, антропометрическим параметрам и степени тяжести остеопороза (табл. 1).

Обследование пациенток через 6 мес. показало, что у пациенток основной группы, получавших пероральный бисфосфонат Резовива 150 мг, отмечена лучшая динамика оцениваемых функциональных показателей, чем в группе сравнения. В частности, выявлено, что через 6 мес. в основной группе наблюдалось достоверно значимое повышение силы мышц спины. Так, в отличие от группы сравнения в основной группе отмечено повышение статической выносливости мышц спины ($p = 0,017$ в сравнении с исходным уровнем) и динамической выносливости мышц спины ($p = 0,024$ в сравнении с исходным уровнем; $p = 0,030$ в сравнении с группой сравнения). Однако при

● Таблица 1. Базовые характеристики наблюдаемых групп
● Table 1. Baseline characteristics of the observational groups

Показатели	Основная группа (реабилитация + Резовива 150 мг + вит. D)	Группа сравнения (реабилитация + вит. D)
Количество пациенток в группе, n	35	35
Возраст (годы)	66,9 ± 5,2	67,4 ± 6,7
Длительность периода постменопаузы (годы)	15,6 ± 2,2	15,9 ± 3,8
Вес (кг)	69,5 ± 13,6	68,6 ± 12,5
Рост (см)	162,8 ± 18,1	161,2 ± 15,8
ИМТ (кг/м ²)	27,0 ± 5,9	26,3 ± 5,3
Количество переломов позвонков (n)	1,0 [0; 2,5]	0,5 [0; 2,0]
Абсолютный 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX (%)	19,0 [15,4; 25,7]	18,1 [11,3; 22,6]
T-критерий L1-L4	-2,4 ± 1,0	-2,3 ± 1,3
T-критерий левой шейки бедра	-1,9 ± 0,57	-1,8 ± 0,63
T-критерий проксимального отдела левой бедренной кости totalhip	-2,1 ± 0,94	-2,0 ± 1,17

Примечание. Все различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

¹ <http://www.sf-36.org>.

этом ни в одной группе не выявлено достоверной динамики показателей статической и динамической выносливости мышц живота, силы мышц спины и живота, интенсивности разгибания и сгибания в спине (табл. 2).

Также у женщин в основной группе через 6 мес. отмечено улучшение показателей функции передвижения. Это выражалось в увеличении скорости ходьбы в тесте 10-метровой ходьбы ($p = 0,043$) и в уменьшении времени выполнения теста «Встань и иди» ($p = 0,035$). В группе сравнения в динамике результаты выполнения данного теста также улучшились ($p = 0,049$), однако средний показатель выполнения теста через 6 месяцев был хуже, чем в основной группе ($p = 0,028$) (табл. 2).

Оценка изменения статической и динамической устойчивости пациенток проводилась по результатам специальных тестов на оценку функции равновесия. Через 6 мес.

● **Таблица 2.** Динамика результатов функциональных тестов в наблюдаемых группах через 6 мес.

● **Table 2.** Changes in functional test scores in the observational groups at 6 months

Функциональные тесты	Этап наблюдения	Основная группа (реабилитация + Резовива 150 мг + вит. D)	Группа сравнения (реабилитация + вит. D)
Статическая выносливость мышц спины (с)	исходно	1,0 [0; 11,0]	1,0 [0; 13,0]
	через 6 мес.	3,0 [2,0; 19,0] [*]	2,0 [2,0; 16,0]
Статическая выносливость мышц живота (с)	исходно	1,0 [0; 10,5]	1,0 [0; 12,5]
	через 6 мес.	1,0 [0; 14,0]	2,0 [0; 16,0]
Динамическая выносливость мышц спины (раз)	исходно	0,5 [0; 18,0]	1,0 [0; 21,0]
	через 6 мес.	2,5 [1,0; 24,0] ^{††}	1,0 [1,0; 25,0]
Динамическая выносливость мышц живота (раз)	исходно	1,0 [0; 17,0]	1,0 [0; 19,0]
	через 6 мес.	1,0 [0; 26,0]	1,0 [0; 24,0]
Сила мышц спины (баллы)	исходно	3,0 [1,0; 4,0]	3,0 [0,5; 4,0]
	через 6 мес.	3,5 [0,5; 5,5]	3,5 [0,5; 6,0]
Сила мышц живота (баллы)	исходно	3,5 [1,0; 5,5]	3,0 [0,5; 5]
	через 6 мес.	3,5 [1,0; 6,0]	3,0 [0; 6,0]
Сгибание в спине (баллы)	исходно	1,0 [0; 3,5]	1,0 [0; 3,0]
	через 6 мес.	1,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,5; 4,0]
Разгибание в спине (баллы)	исходно	0 [0; 3,0]	0 [0; 2,5]
	через 6 мес.	0 [0; 3,5]	0,5 [0; 3,0]
Тест на скорость ходьбы (м/с)	исходно	1,64 [0,75; 2,21]	1,69 [0,57; 2,10]
	через 6 мес.	1,89 [1,02; 3,33] [*]	1,80 [0,84; 2,61]
Тест «Встань и иди» (с)	исходно	10,3 [6,5; 14,4]	10,8 [6,0; 15,6]
	через 6 мес.	8,6 [3,1; 12,8] ^{††}	9,9 [4,7; 13,0] [*]

Примечание. Различия статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; † $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения, критерий Манна – Уитни.

в основной группе, в отличие от группы сравнения, наблюдалось уменьшение степени смещения тела вперед в тесте Фукуды ($p = 0,035$ в сравнении с исходным уровнем; $p = 0,047$ в сравнении с группой сравнения), что указывает на улучшение функции динамического равновесия на фоне проведения фармакологической терапии остеопороза. Также в основной группе отмечено увеличение времени удержания пациентками равновесия открытыми глазами как на правой ($p = 0,018$ в сравнении с исходным уровнем), так и на левой ноге ($p = 0,031$ в сравнении с исходным уровнем). В группе сравнения также наблюдалась положительная динамика, но достоверно значимое улучшение выявлено только в стойке на левой ноге с открытыми глазами ($p = 0,045$ в сравнении с исходным уровнем) (табл. 3).

Результаты 6-месячного наблюдения пациенток показали, что лечение пероральной формой ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц способствует поддержанию более высоких показателей качества жизни у пациенток с постменопаузальным остеопорозом после прохождения курса реабилитации, чем у тех, кто принимает только витамин D.

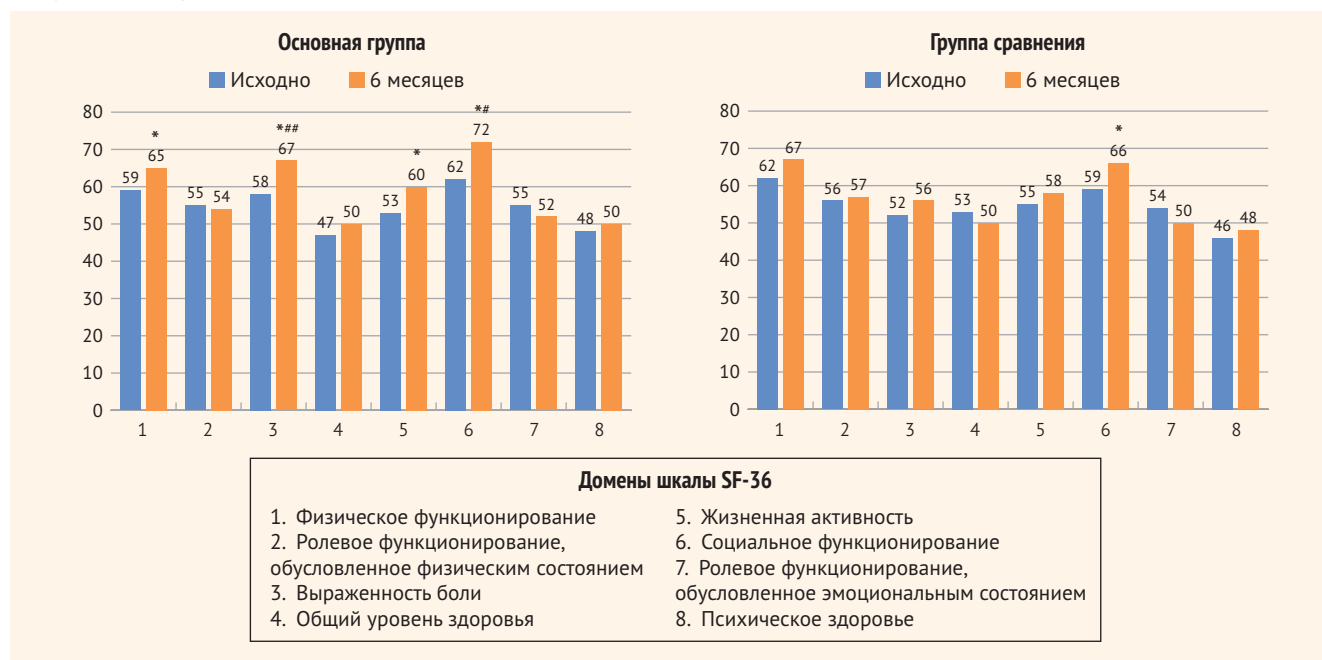
● **Таблица 3.** Динамика результатов тестов на оценку динамического и статического равновесия

● **Table 3.** Changes in dynamic and static balance assessment test scores

Функциональные тесты	Этап наблюдения	Основная группа (реабилитация + Резовива 150 мг + вит. D)	Группа сравнения (реабилитация + вит. D)
Тест Фукуды (оценка функции динамического равновесия)			
Смещение вперед, м	исходно	1,2 [0,7; 1,3]	1,1 [0,9; 1,4]
	через 6 мес.	0,64 [0,32; 1,1] ^{††}	0,9 [0,4; 1,3]
Смещение при развороте, ⁰	исходно	38,5 [19,0; 51,0]	36,0 [21,0; 47,0]
	через 6 мес.	33,0 [19,0; 52,0]	35,0 [18,0; 49,0]
Тест «Стойка на одной ноге» (оценка функции статического равновесия)			
С открытыми глазами на левой ноге, с	исходно	4,5 [2,0; 9,0]	5,0 [2,0; 11,0]
	через 6 мес.	7,0 [6,0; 16,0] [*]	8,0 [6,0; 19,0] [*]
С открытыми глазами на правой ноге, с	исходно	6,0 [3,0; 9,0]	6,0 [2,5; 10,0]
	через 6 мес.	8,0 [4,0; 16,0] [*]	7,0 [2,0; 14,0]
С закрытыми глазами на левой ноге, с	исходно	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]
	через 6 мес.	3,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,5; 5,0]
С закрытыми глазами на правой ноге, с	исходно	3,0 [1,0; 3,0]	3,0 [1,0; 4,0]
	через 6 мес.	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]

Примечание. Различия статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона. † $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения, критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 1.** Динамика показателей качества жизни через 6 мес. наблюдения по данным опросника SF-36
 ● **Figure 1.** Changes in SF-36 questionnaire QoL scores at 6-month follow-up



Значения показателей приведены в виде медиан. Различия между группами статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * $p < 0,05$ – в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – в сравнении с группой сравнения, критерий Манна – Уитни.

Так, по данным повторного заполнения шкалы качества жизни SF-36, через 6 мес. после завершения реабилитации в основной группе отмечено достоверное повышение балльного показателя по шкалам 1 «Физическое функционирование» ($p = 0,040$ в сравнении с исходным уровнем), 3 «Выраженность боли» ($p = 0,025$ в сравнении с исходным уровнем; $p = 0,006$ в сравнении с группой сравнения) и 5 «Жизненная активность» ($p = 0,024$ в сравнении с исходным уровнем). В группе сравнения статистически значимой динамики показателей качества жизни по этим доменам не наблюдалось ($p > 0,05$) (рис. 1).

Показатель социального функционирования по опроснику SF-36 повысился достоверно значимо в обеих группах ($p < 0,05$), однако уровень качества жизни по этому домену в основной группе был существенно лучше, чем в группе сравнения ($p = 0,043$) (рис. 1).

Домены шкалы SF-36

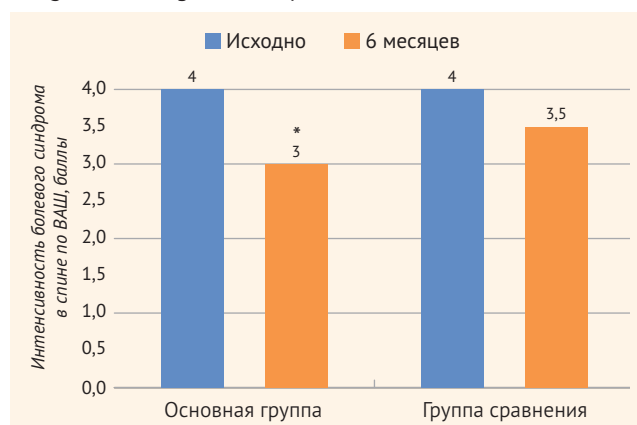
Также мы оценивали динамику боли в спине по ВАШ. Как видно на рис. 2, достоверно значимое уменьшение выраженности болевого синдрома выявлено только в основной группе пациенток, получавших антирезорбтивную терапию ($p = 0,044$). В группе сравнения имела тенденция к уменьшению интенсивности боли в спине, однако изменения не были статистически значимы ($p = 0,069$, рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, предварительные результаты работы показали, что назначение пероральной формы ибандроновой кислоты (препарат Резовива) для приема в дозе 150 мг 1 раз в месяц положительно влияет на длительность поддержания эффекта медицинской реабилитации

● **Рисунок 2.** Динамика болевого синдрома по ВАШ через 6 мес.

● **Figure 2.** Changes in VAS pain scores at 6 months



Значения показателей приведены в виде медиан. Различия между группами статистически значимы при значениях коэффициента достоверности $p < 0,05$: * в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.

у пациенток с установленным постменопаузальным остеопорозом, прошедших второй этап медицинской реабилитации. В частности, на фоне терапии через 6 мес. наблюдались меньшая интенсивность боли в спине, лучшие показатели силы мышц спины, функции передвижения, качества жизни в отношении физического функционирования, выраженности болевого синдрома, жизненной активности и социального функционирования, а также статического и динамического равновесия, чем у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, которые прошли 14-дневный курс медицинской реабилитации, но в дальнейшем принимали только витамин D. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований о позитивном влиянии

антирезорбтивной терапии на динамику функциональных показателей пациентов с остеопорозом и высоким риском переломов, прошедших медицинскую реабилитацию [8–11].

Ибандроновая кислота – уникальный азотсодержащий бисфосфонат, который в отличие от других бисфосфонатов может назначаться как парентерально, так и перорально и имеет уникальные преимущества по кратности дозирования [13], что может улучшить соблюдение режима лечения и приверженность терапии [14–16].

Клинические испытания ибандроновой кислоты (исследование BONE) [17] продемонстрировали, что у больных постменопаузальным остеопорозом, имеющих Т-критерий в поясничном отделе позвоночника $-2,0$ и ниже по данным костной денситометрии и как минимум один перелом позвонка в анамнезе ($n = 2\,946$), при назначении ибандроната в дозе $2,5$ мг ежедневно в течение 3 лет относительный риск развития новых переломов позвонков уменьшается на 62% в сравнении с плацебо ($p = 0,0001$) [17]. Вторичный ИТТ-анализ этого исследования продемонстрировал, что данный эффект препарата наиболее выражен у женщин в постменопаузе в возрасте моложе 65 лет, в популяции которых ОР позвоночных переломов снижается на 92% в сравнении с плацебо ($p = 0,0007$) [18].

Лечение ибандронатом в течение 3 лет эффективно снижает и риск развития периферических переломов у женщин с очень высоким риском переломов: на 69% в сравнении с плацебо у пациенток с показателями Т-критерия в шейке бедренной кости ниже $-3,0$ ($p = 0,012$) и на 60% у женщин с исходным Т-критерием поясничных позвонков ниже $-2,5$ и наличием как минимум одного клинического перелома за последние 5 лет ($p = 0,037$) [19].

Низкая приверженность пациентов терапии пероральными бисфосфонатами является одной из основных причин неудовлетворительной эффективности лечения остеопороза, и существенным шагом в повышении приверженности антиостеопоротической терапии стало создание пероральной формы ибандроновой кислоты для приема в дозе 150 мг 1 раз в месяц.

Как клинические, так и пострегистрационные исследования продемонстрировали высокую эффективность пероральной формы ибандроновой кислоты 150 мг для

приема 1 раз в месяц при постменопаузальном остеопорозе как по снижению риска переломов, так и по увеличению МПК, в т. ч. при длительных сроках лечения – 5 лет [20–25]. Кроме того, урежение кратности дозирования пероральной формы ибандроната 150 мг до 1 раза в месяц ассоциируется и со снижением частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [20].

Предварительные данные, полученные в данной работе, позволяют предположить, что за счет высокой эффективности в снижении риска переломов, хорошей переносимости и удобства приема 1 раз в месяц лечение пероральной формой ибандроновой кислоты 150 мг может улучшить результаты медицинской реабилитации пациенток с постменопаузальным остеопорозом.

ВЫВОДЫ

Предварительные данные научной работы по оценке влияния лечения препаратом Резовива 150 мг (пероральная форма ибандроновой кислоты 150 мг) на длительность поддержания эффекта медицинской реабилитации у пациенток с установленным постменопаузальным остеопорозом, проходящих второй этап медицинской реабилитации, показали в этом аспекте эффективность данного перорального бисфосфоната. В частности, на фоне терапии пероральной формой ибандроновой кислоты 150 мг через 6 мес. наблюдались меньшая интенсивность боли в спине, лучшие показатели силы мышц спины, функции передвижения, качества жизни в отношении физического функционирования, выраженности болевого синдрома, жизненной активности и социального функционирования, а также статического и динамического равновесия, чем у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, которые прошли 14-дневный курс медицинской реабилитации, но в дальнейшем принимали только витамин D. Полученные данные подтверждают необходимость назначения антиостеопоротической терапии всем пациентам с остеопорозом, проходящим курс медицинской реабилитации.



Статья поступила / Received 01.09.2025

Статья поступила после рецензирования / Revised 14.09.2025

Статья принята в печать / Accepted 15.09.2025

Список литературы / References

- Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Гребенникова ТА, Канис JA, Пигарова ЕА, Родионова СС и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Belaya ZhE, Rozhinskaya LY, Grebennikova TA, Kanis JA, Pigarova EA, Rodionova SS et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone*. 2017;104:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.024>.
- Меньшикова ЛВ, Храмова НА, Ершова ОБ, Лесняк ОМ, Кузьмина ЛИ, Аникин СГ и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(1):8–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/blizhayshie-i-otdalennye-ishody-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedra-u-lits-pozhilogo-vozrasta-i-ih-mediko-sotsialnye-posledstviya-po>.
- Men'shikova LV, Khramtsova NA, Yershova OB, Lesnyak OM, Kuz'mina LI, Anikin SG et al. Short- and long-term outcomes of proximal femur fractures in the elderly and their medical-social consequences: results of a multicenter study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2002;(1):8–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/blizhayshie-i-otdalennye-ishody-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedra-u-lits-pozhilogo-vozrasta-i-ih-mediko-sotsialnye-posledstviya-po>.
- Марченкова ЛА, Макарова ЕВ, Герасименко МЮ, Васильева ВА, Еремушкин МА, Стяжкина ЕМ, Евстигнеева ИС. Эффективность нового комплекса физической реабилитации с включением технологий механотерапии в улучшении показателей качества жизни пациентов с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2020;19(1):51–58. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-8>.
- Marchenkova LA, Makarova EV, Gerasimenko MYu, Vasileva VA, Yeremushkin MA, Styazhkina EM, Evstigneeva IS. The effectiveness of a new physical rehabilitation complex including mechanotherapy technologies in improving quality of life indicators in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Russian Journal*

- of *Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020;19(1):51–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-8>.
5. Jacobs E, McCrum C, Senden R, van Rhijn LW, Meijer K, Willems PC. Gait in patients with symptomatic osteoporotic vertebral compression fractures over 6 months of recovery. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(2):239–246. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01203-9>.
 6. Gunay Ucurum S, Altas EU, Ozer Kaya D. Comparison of the spinal characteristics, postural stability and quality of life in women with and without osteoporosis. *J Orthop Sci*. 2020;25(6):960–965. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.12.015>.
 7. Марченкова ЛА, Макарова ЕВ, Герасименко МЮ, Евстигнеева ИС. Оценка риска остеопоротических переломов и распространенности остеопороза у пациентов в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2020;19(1):13–19. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-2>.
Marchenkova LA, Makarova EV, Gerasimenko MY, Evstigneeva IS. Assessment of osteoporotic fracture risk and prevalence of osteoporosis in patients aged 50 years and older undergoing medical rehabilitation. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020;19(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-2>.
 8. Shibasaki K, Asahi T, Kuribayashi M, Tajima Y, Marubayashi M, Iwama R et al. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(5):386–391. <https://doi.org/10.1111/ggi.14145>.
 9. Марченкова ЛА, Макарова ЕВ, Васильева ВА, Еремушкин МА, Стяжкина ЕМ, Развальяева ДВ и др. Влияние базовой терапии кальцием и витаминами D3 и B6 на мышечную силу, функции движения и баланса у пациентов с остеопорозом, проходящих медицинскую реабилитацию. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(1):25–34. <https://doi.org/10.17116/kurort2020970112>.
Marchenkova LA, Makarova EV, Vasileva VA, Eryomushkin MA, Stazkina EM, Razvalyayeva DV et al. The effect of basic therapy with calcium and vitamins D3 and B6 on muscle strength, movement and balance functions at patients with osteoporosis undergoing medical rehabilitation. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2020;97(1):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2020970112>.
 10. Марченкова ЛА, Макарова ЕВ, Васильева ВА. Влияние HDBA органик комплекса с витамином D и кальцием на качество жизни у лиц с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):153–159. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
Marchenkova LA, Makarova EV, Vasileva VA. The influence of HDBA organic complex with vitamin D and calcium on quality of life in individuals at high risk of fractures undergoing medical rehabilitation. *Vestnik Vostanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
 11. Марченкова ЛА, Фесюн АД, Герасименко МЮ, Макарова ЕВ. Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов. *Вопросы питания*. 2020;89(5):89–100. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10069>.
Marchenkova LA, Fesyun AD, Gerasimenko MYu, Makarova EV. The effect of administration of a dietary supplement with calcium and vitamins D3 and B6 on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation. *Voprosy Pitaniia*. 2020;89(5):89–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10069>.
 12. Еремушкин МА. *Двигательная активность и здоровье. От лечебной гимнастики до паркура*. М.: Спорт; 2016. 240 с.
 13. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119(2):150–162. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>.
 14. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):741–753. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1335-x>.
 15. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1023–1031. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0322-8>.
 16. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1453–1460. <https://doi.org/10.1185/030079905X61875>.
 17. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241–1249. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040325>.
 18. Simonelli C, Burke MS. Less frequent dosing of bisphosphonates in osteoporosis: focus on ibandronate. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1101–1108. <https://doi.org/10.1185/030079906X104867>.
 19. Baus F, Schimmer RC. Ibandronate: the first once-monthly oral bisphosphonate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(1):3–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360577>.
 20. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1315–1322. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050313>.
 21. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):207–213. <https://doi.org/10.1185/030079908x253889>.
 22. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, Silverman SL. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*. 2009;44(5):758–765. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.002>.
 23. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
 24. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Phty B, Stewart A, Garratt E et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407–2416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>.
 25. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1769–1778. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского управления, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; marchenkovala@nmicr.ru

Васильева Валерия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; valeri08.00@bk.ru

Information about the authors:

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Department, Head of Somatic Leading Researcher Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; marchenkovala@nmicr.ru

Valeriia A. Vasileva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; valeri08.00@bk.ru

Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с акромегалией и раком толстой кишки (клинический случай)

Н.И. Боровская^{1✉}, dr-borovskaya@mail.ru, Г.Р. Сетдикова¹, А.В. Семенов^{1,2}, А.Н. Вербовский¹, Д.В. Ереско¹, В.Е. Шикина¹, И.А. Иловайская¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Акромегалия – заболевание, возникающее на фоне длительной неконтролируемой гиперсекреции гормона роста опухолью гипофиза. Акромегалия отмечена среди значимых факторов риска рака толстой кишки. Приводится клинический случай диагностики аденокарциномы толстой кишки у пациента с активной акромегалией. Цель – демонстрация мультидисциплинарного подхода к лечению пациента с акромегалией при диагностике онкологического заболевания. Приведено описание клинического случая. У пациента в возрасте 56 лет диагностированы активная акромегалия, макроаденома гипофиза (соматотропинома) и ассоциированный сахарный диабет 2-го типа. Рекомендованные дообследования (включающее колоноскопию) и лечение акромегалии (транссфеноидальная аденомэктомия) не были выполнены в связи с ограничительными мерами в период пандемии (COVID-19), принимал метформин. В возрасте 58 лет при повторном обследовании зафиксировано отсутствие отрицательной динамики размеров соматотропиномы без лечения, однако уровни ИРФ-1 и HbA1c возросли. При колоноскопии выявлена тубуло-ворсинчатая аденома восходящей ободочной кишки. Оптимизирована сахароснижающая терапия, рекомендованы нейрохирургическое лечение акромегалии и полипэктомия. Однако пациент продолжил прием сахароснижающей терапии и не обратился за хирургическим лечением. В возрасте 60 лет в ходе повторной колоноскопии у пациента диагностировано злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки, что потребовало изменения основного диагноза и соответствующей смены тактики лечения. Проведена лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия с последующим активным мониторингом через 3 и 6 мес., признаки рецидива онкологического заболевания отсутствовали. По поводу акромегалии назначены аналоги соматостатина пролонгированного действия на период лечения онкологического заболевания, вторым этапом комплексного лечения выполнено нейрохирургическое лечение акромегалии. Ведение пациентов с акромегалией требует междисциплинарного подхода и комбинации клинических рекомендаций в зависимости от индивидуального спектра сопутствующих коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: акромегалия, колоректальная аденокарцинома, макроаденома гипофиза, гемиколэктомия, колоноскопия

Для цитирования: Боровская НИ, Сетдикова ГР, Семенов АВ, Вербовский АН, Ереско ДВ, Шикина ВЕ, Иловайская ИА. Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с акромегалией и раком толстой кишки (клинический случай). *Медицинский совет*. 2025;19(16):228–236. <https://doi.org/10.21518/ms2025-421>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidisciplinary approach to management of a patient with acromegaly and colon cancer (a clinical case)

Natalia I. Borovskaya^{1✉}, dr-borovskaya@mail.ru, Galiya R. Setdikova¹, Alexey V. Semenov^{1,2}, Alexandr N. Verbovsky¹, Denis V. Eresko¹, Valentina E. Shikina¹, Irena A. Ilvayskaya¹

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acromegaly is a disease that occurs due to prolonged, uncontrolled hypersecretion of growth hormone by a pituitary tumor. Acromegaly is a significant risk factor for colon cancer. A clinical case of colon adenocarcinoma diagnosed in a patient with active acromegaly is presented.

The aim was to demonstrate a multidisciplinary approach to the treatment of a patient with acromegaly when diagnosed with cancer. Clinical case. Active acromegaly due to pituitary macroadenoma (somatotropinoma) and associated type 2 diabetes mellitus were diagnosed in the 56-year-old patient. The additional examination (including colonoscopy) and transsphenoidal adenomectomy as the first-line acromegaly treatment were recommended but not performed due to restrictive measures during the pandemic (COVID-19), he was taking metformin. At age 58, a repeat examination revealed no negative dynamics in the

somatotropinoma size without treatment, nevertheless, IGF-1 and HbA1c levels worsened. Colonoscopy revealed tubulovillous adenoma of the ascending colon. Treatment of diabetes mellitus was optimized, neurosurgery for acromegaly as well as polypectomy were recommended. From the set of prescriptions and recommendations, However, the patient followed the treatment of diabetes mellitus only. At age 60, after repeated colonoscopy and histological examination the malignant neoplasm of the ascending colon was diagnosed in our patient that required the primary diagnosis changing and corresponding changing in treatment tactics. Prolonged-acting somatostatin analogs were prescribed, laparoscopic right-sided hemicolectomy with subsequent active monitoring was performed. Control examinations after 3 and 6 months showed no convincing signs of cancer recurrence. Successful transnasal transsphenoidal adenomectomy was finally performed. Management of patients with acromegaly requires a multidisciplinary approach and a combination of clinical guidelines depending on the individual spectrum of concomitant comorbid diseases.

Keywords: acromegaly, colorectal adenocarcinoma, pituitary macroadenoma, hemicolectomy, colonoscopy

For citation: Borovskaya NI, Setdikova GR, Semenov AV, Verbovsky AN, Eresko DV, Shikina VE, Ilvayskaya IA. Multidisciplinary approach to management of a patient with acromegaly and colon cancer (a clinical case). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-421>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – заболевание, ассоциированное с гиперпродукцией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) вследствие опухоли гипофиза [1, 2]. Как правило, из-за неспецифичности первых симптомов заболевание характеризуется длительным латентным периодом, что приводит к высокой коморбидности [1, 2].

Метаанализ 19 исследований показал, что при акромегалии, по сравнению с общей популяцией, была выше частота всех онкологических заболеваний (SIR = 1,45, 95% ДИ = 1,20–1,75), среди которых были рак щитовидной железы (SIR = 6,96, 95% ДИ = 2,51–19,33), колоректальный рак (SIR = 1,95, 95% ДИ = 1,32–2,87), рак желудка (SIR = 3,09, 95% ДИ = 1,47–6,50), рак поджелудочной железы и тонкой кишки (SIR = 2,59, 95% ДИ = 1,58–4,24) и некоторых других органов [3].

Количество зарегистрированных случаев неопластических новообразований органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) растет во всем мире как за счет увеличения заболеваемости, так и за счет улучшения диагностики. Аденомы толстой кишки являются потенциальными предикторами колоректального рака, который остается одной из самых распространенных причин смертности от онкологических заболеваний [4, 5]. В Российской Федерации риск развития колоректального рака (КРР) в течение жизни (до 75 лет) составляет 3,0% [6]. Патогенетические механизмы развития колоректального рака могут включать повышение уровней инсулина, ИФР 1-го и 2-го типов, ИФР-связывающих белков 2-го и 3-го типов, повреждение локального иммунного ответа и генетическую предрасположенность [7, 8]. Установленные факторы риска развития аденом толстой кишки и КРР включают возраст старше 45 лет, мужской пол, наследственность, а также ожирение и гиподинамию, сахарный диабет 2-го типа, нарушения рациона питания, среди редких факторов указана акромегалия [5, 8].

В список обследований пациентов с впервые выявленной акромегалией включена колоноскопия для исключения неопластических поражений ЖКТ [1, 2, 9], выявление онкологического заболевания требует привлечения

мультидисциплинарной команды и может существенно повлиять на тактику ведения пациента. Представляем собственный клинический случай диагностики и лечения пациента с акромегалией и раком толстой кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина К. в возрасте 55 лет в 2019 г. обращался к неврологу по поводу онемения рук, оториноларингологу – по поводу храпа, специалистами были отмечены непропорционально укрупненные черты лица и размеры кистей рук и рекомендована консультация эндокринолога. Однако самого пациента это не беспокоило, он не замечал никаких изменений внешности и к эндокринологу не обратился.

В возрасте 56 лет, в 2020 г., при обследовании у пациента К. отмечено повышение уровня гликемии натощак до 9 ммоль/л, обратился к эндокринологу. При осмотре эндокринологом: жалобы на боли и онемение кистей рук, затруднения при выполнении мелкой ручной работы, повышенную потливость, храп во сне, периодическую сухость во рту; общее состояние удовлетворительное, рост 166 см, вес 82 кг, ИМТ 29,8 кг/м²; укрупнение черт лица по акромегалоидному типу, прогнатизм, характерные изменения кистей рук и стоп; АД 130/90 мм рт. ст., ЧСС 103 уд/мин; щитовидная железа 1-й ст. по ВОЗ, плотно-эластической консистенции, безболезненная, подвижная, низко расположена – четко узловое образование не пальпируется; в остальном по органам и системам без патологических изменений.

По результатам проведенного обследования (табл. 1) у пациента была выявлена активная акромегалия, сахарный диабет 2-го типа, не отмечено нарушения функции щитовидной железы и/или повышения уровня пролактина.

По данным МРТ-исследования выявлено объемное образование гипофиза размерами 13 x 12 x 13 мм с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (рис. 1А, В).

Пациенту К. в 56 лет (2020 г.) был поставлен диагноз:

Основной: Акромегалия, впервые выявленная, активная. Макroadенома гипофиза с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (соматотропинома).

Сопутствующие/осложнения: Сахарный диабет 2-го типа, гликированный Hb – 7,4% (целевой гликированный Hb < 7%).

По поводу акромегалии была рекомендована транссфеноидальная аденомэктомия и дообследование (включающее колоноскопию) для исключения ассоциированных с акромегалией заболеваний; по поводу сахарного диабета назначен метформин 1000 мг/сут. В связи с действием ограничительных мер в период пандемии (COVID-19) пациент за помощью не обращался, транссфеноидальная аденомэктомия и колоноскопия не выполнены.

В возрасте 58 лет, в 2022 г., пациент обратился к эндокринологу повторно, в течение прошедшего периода принимал метформин (1000 мг/сут). По данным клинического осмотра соматическое состояние без выраженной отрицательной динамики: жалобы те же, укрупненные черты лица по акромегалоидному типу, прогнатизм, вес 82 кг, рост 166 см, ИМТ 29,8 кг/м²; АД 130/90 мм рт. ст., ЧСС 90 уд/мин.

По результатам очередного биохимического обследования отмечен рост показателей ИФР-1 и гликированного гемоглобина (табл. 1). По данным МРТ гипофиза размеры соматотропиномы не изменились по сравнению с 2020 г.

Выполнен комплекс исследований, который рекомендован при выявлении акромегалии (табл. 2). Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлового образования правой доли щитовидной железы показали наличие доброкачественного процесса (TBSRTC, 2023 – Bethesda II).

При колоноскопии выявлено поверхностное эпителиальное новообразование восходящей ободочной кишки (рис. 2), которое по результатам гистологического исследования оказалось тубуло-ворсинчатой аденомой толстой кишки (биопсия №1, рис. 3).

Пациенту в 58 лет (2022 г.) был дополнен диагноз:

Основной: Акромегалия, активная. Макроаденома гипофиза с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (соматотропинома).

Сопутствующие: Сахарный диабет 2-го типа, гликированный Hb – 8,2% (целевой гликированный Hb < 7%). Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки. Эритематозная гастропатия, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Правосторонний узловой эутиреоидный зоб 2-й ст. (ВОЗ).

В плане лечения акромегалии повторно рекомендована трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия как первая линия лечения акромегалии; скорректирована медикаментозная терапия сахарного диабета (метформин 1000 мг 2 р/сут, вилдаглиптин 50 мг 2 р/сут); для лечения

● **Таблица 1.** Результаты лабораторного обследования пациента К.

● **Table 1.** Laboratory examination results of patient K.

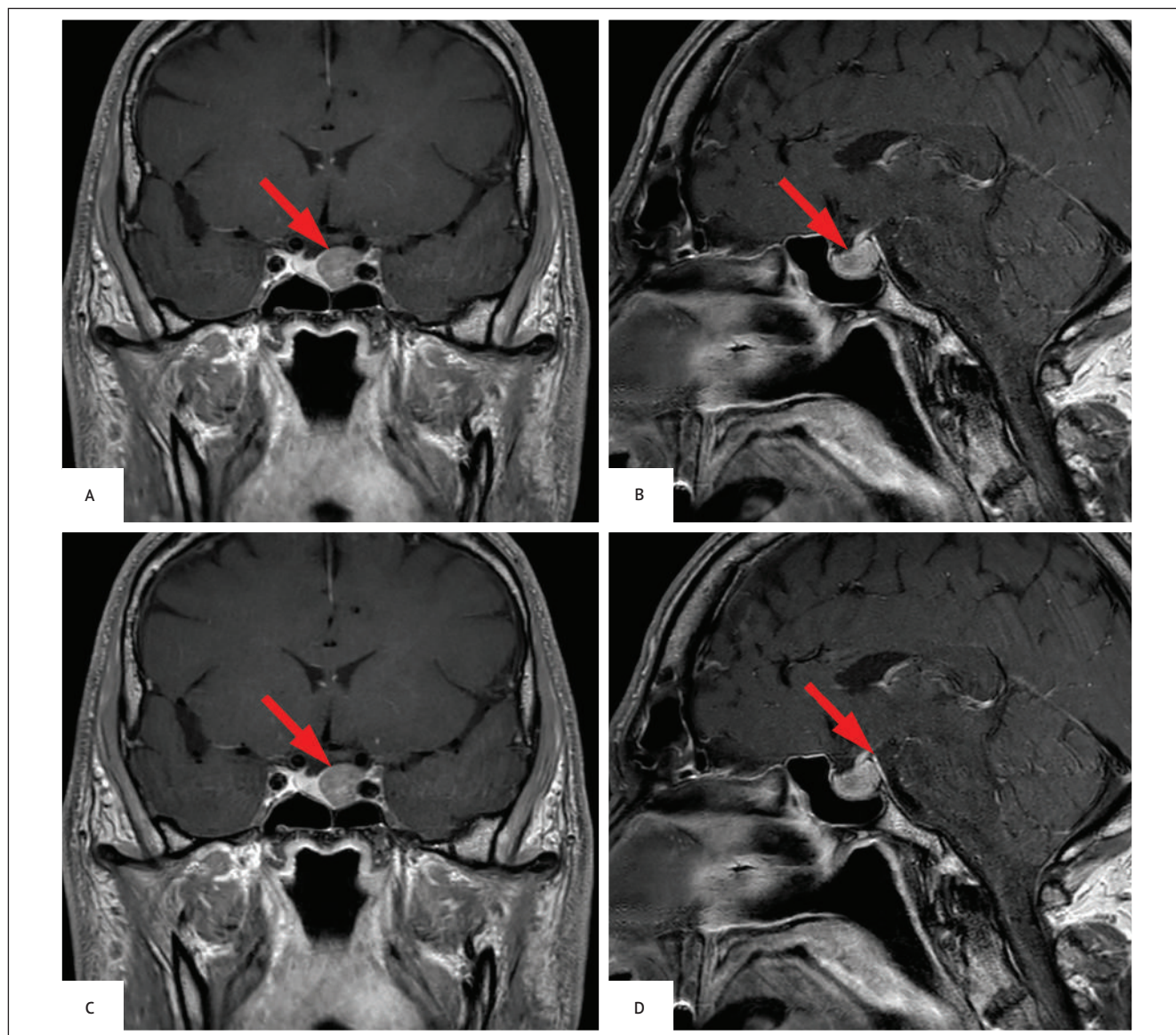
Показатели	Ед. изм.	56 лет	58 лет	60 лет	Референсные значения
ТТГ	мМЕ/л	1,24	1,42	0,858	0,34–5,6
Своб. Т4	пмоль/л	12,18	13,81	12,23	7,86–14,41
Пролактин	мМЕ/л	183	246	324	45–375
СТГ	нг/мл	10,7	17,5	21,1	<2,5
ИФР-1	нг/мл	720	909	882	89–255
Индекс ИФР-1		2,82	3,56	3,45	<1
HbA1c	%	7,4	8,2	6,44	<7,0
Глюкоза	ммоль/л	8,09	8,3	7,68	4,1–5,9

● **Таблица 2.** Результаты инструментального обследования пациента К.

● **Table 2.** Instrumental examination results of patient K.

Вид обследования	Возраст пациента	
	58 лет (2022)	60 лет (2024)
МРТ гипофиза	Аденома гипофиза размерами 13 x 12 x 13 мм с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (рис. 1А, В)	Аденома гипофиза размерами 13 x 12 x 13 мм с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (рис. 1С, D)
ЭКГ	Синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд/мин. Повышение электрической активности правого предсердия. Нормальное направление ЭОС	Синусовая тахикардия с ЧСС 97–99 уд/мин. АВ-блокада I степени. Нормальное направление ЭОС. Изменения миокарда левого желудочка. Признаки ранней реполяризации желудочков
УЗИ щитовидной железы	Узловое образование правой доли размером 47 x 30 x 40 мм (TI-RADS 4), фокальные образования левой доли размером 4 x 2 мм и 4 x 3 мм (TI-RADS 2), диффузные изменения паренхимы и увеличение объема щитовидной железы	Узловое образование правой доли размером 36 x 29 x 35 мм (TI-RADS 4), фокальные образования левой доли размером 4 x 2 мм и 4 x 3 мм, в верхнем полюсе 6 x 3 мм (TI-RADS 2), диффузные изменения паренхимы и увеличение объема щитовидной железы
УЗИ органов брюшной полости и почек	УЗ-признаки диффузных изменений печени, мелкой кисты правой доли печени, кист почек	УЗ-признаки диффузных изменений печени, мелкой кисты правой доли печени, кист почек
ЭГДС	Эритематозная гастропатия, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, единичная эрозия антрального отдела желудка	Эритематозная гастропатия, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эрозии антрального отдела желудка
Колоноскопия Восходящая ободочная кишка	Эпителиальное новообразование размером 20 x 25 мм, тип LST-NG-FA, JNET 2a, биопсия №1	Эндоскопическая картина инвазивной карциномы толстой кишки размером 25 x 30 мм, тип JNET 3, биопсия №2

● **Рисунок 1.** МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием
 ● **Figure 1.** MRI of the hypothalamic-pituitary region with contrast



Примечание: МР-картина аденомы в левых отделах гипофиза с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (2020 г. А – фронтальный срез, В – сагиттальный срез; 2024 г. С – фронтальный срез, D – сагиттальный срез).

новообразования толстой кишки рекомендовано эндоскопическое удаление в условиях стационара хирургического профиля и ЭГДС через 12–18 мес. Из комплекса назначений и рекомендаций пациентом выполнено только лечение сахарного диабета.

В 2024 г., в возрасте 60 лет пациент обратился с ухудшением общего самочувствия: усилились боли и онемение кистей рук, потливость, храп во сне.

При осмотре не выявлено выраженных динамических изменений: характерные для акромегалии изменения внешности и конечностей, прогнатизм, вес 82 кг, рост 166 см, ИМТ 29,8 кг/м², АД 130/90 мм рт. ст., ЧСС 88 уд/мин.

Результаты гормонального (табл. 1) и инструментального (табл. 2, рис. 1) обследования не выявили значительных отрицательных изменений, за исключением колоноскопии: отмечены признаки злокачественной трансформации ранее выявленного эпителиального новообразования

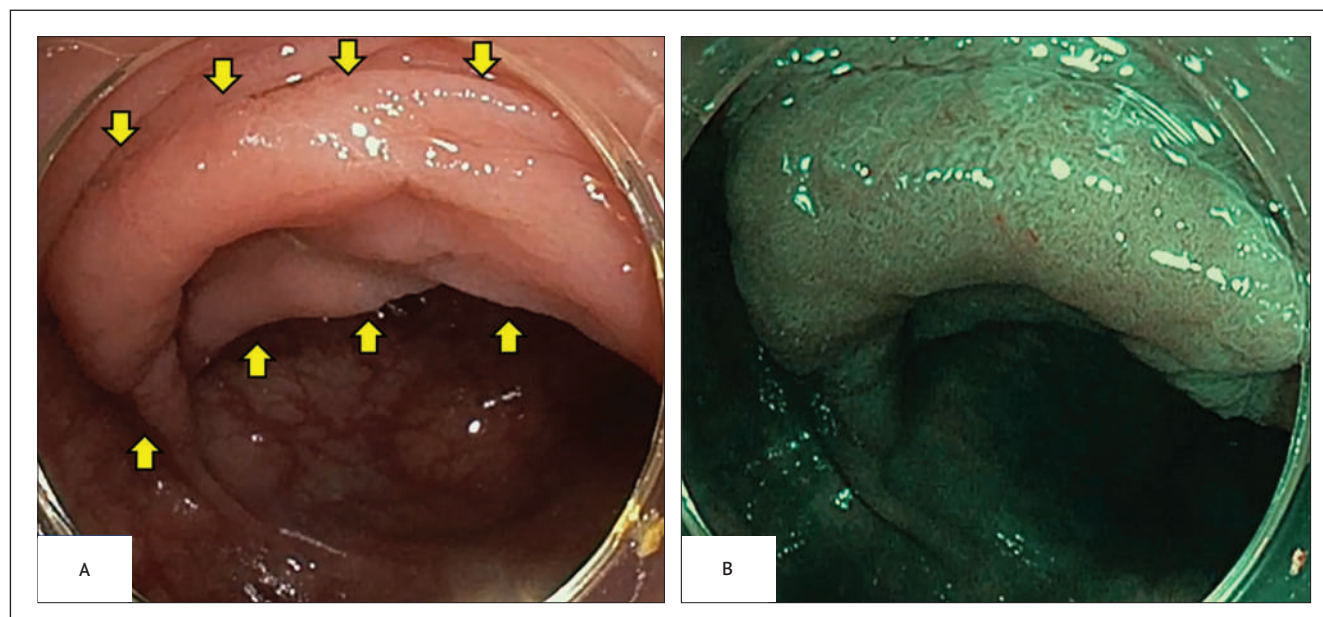
восходящей ободочной кишки. Результаты повторного гистологического исследования эпителиального образования восходящего отдела толстой кишки (биопсия №2): инвазивная колоректальная аденокарцинома толстой кишки на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы; элементов подслизистого слоя в пределах присланного материала не обнаружено (рис. 4). Таким образом, диагностировано злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки. Для исключения отдаленных метастазов выполнено МСКТ с контрастированием органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза: не выявлено патологического накопления контрастного вещества в обследуемых областях, которые могли бы свидетельствовать об отдаленных очагах.

Пациенту в возрасте 60 лет (2024 г.) был изменен диагноз:

Основной диагноз: Рак восходящей ободочной кишки cT1N0M0 St 1. Акромегалия, активная. Макроаденома

● **Рисунок 2.** Поверхностное эпителиальное новообразование восходящей ободочной кишки, обнаруженное при диагностической колоноскопии (2022 г.)

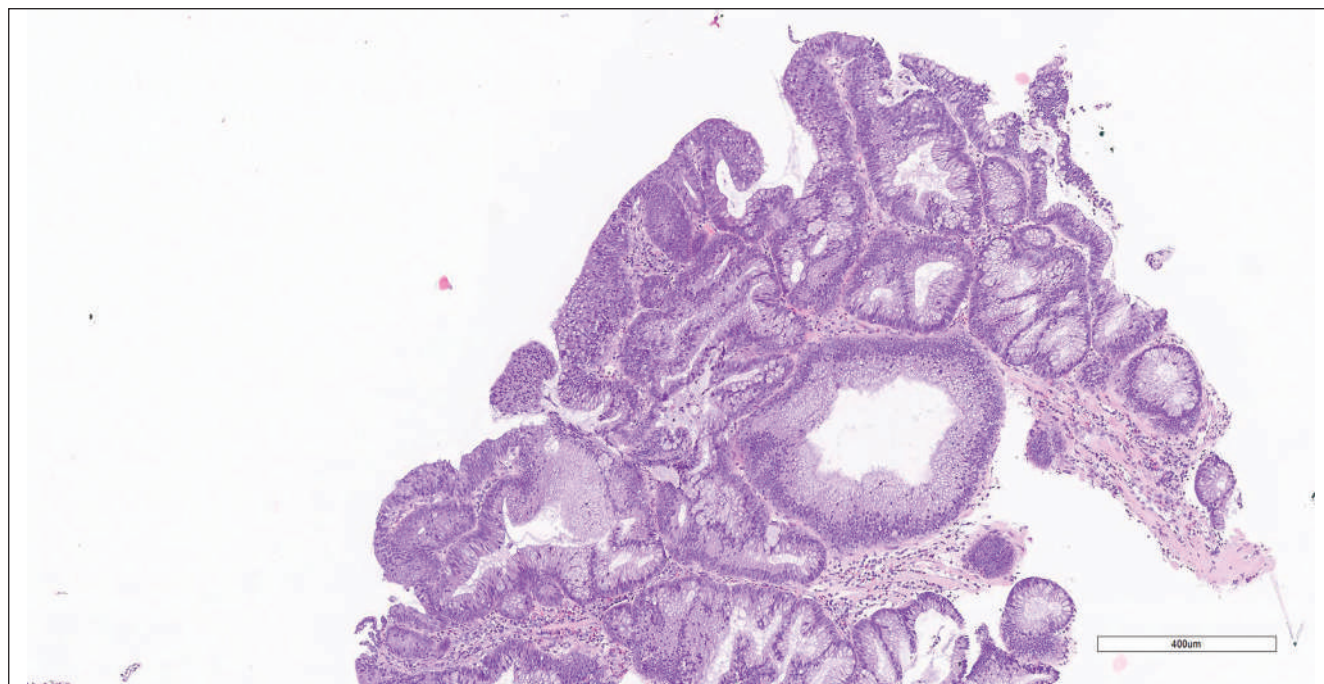
● **Figure 2.** Superficial epithelial neoplasm of the ascending colon detected during diagnostic colonoscopy (2022)



Примечание: А – осмотр в белом свете. Плоско-приподнятое эпителиальное новообразование восходящей ободочной кишки негранулярного типа (LST-NG-FA), занимающее ½ полуокружность просвета кишки. Стрелками указаны границы новообразования. В – осмотр в узкоспектральном режиме (NBI – Narrow-Band Imaging). Ямочная и микрососудистая микроструктуры новообразования регулярные, тип 2a в соответствии с классификацией JNET (Japanese NBI Expert Team), что может указывать на аденому толстой кишки с легкой дисплазией эпителия.

● **Рисунок 3.** Микроскопическая картина фрагмента слизистой толстой кишки с фокусом на тубуло-ворсинчатой аденоме (биопсия №1). Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение x400

● **Figure 3.** Microscopic picture of a fragment of the colon mucosa with a focus on tubulovillous adenoma (biopsy №1). Color: hematoxylin and eosin. Magnification x400



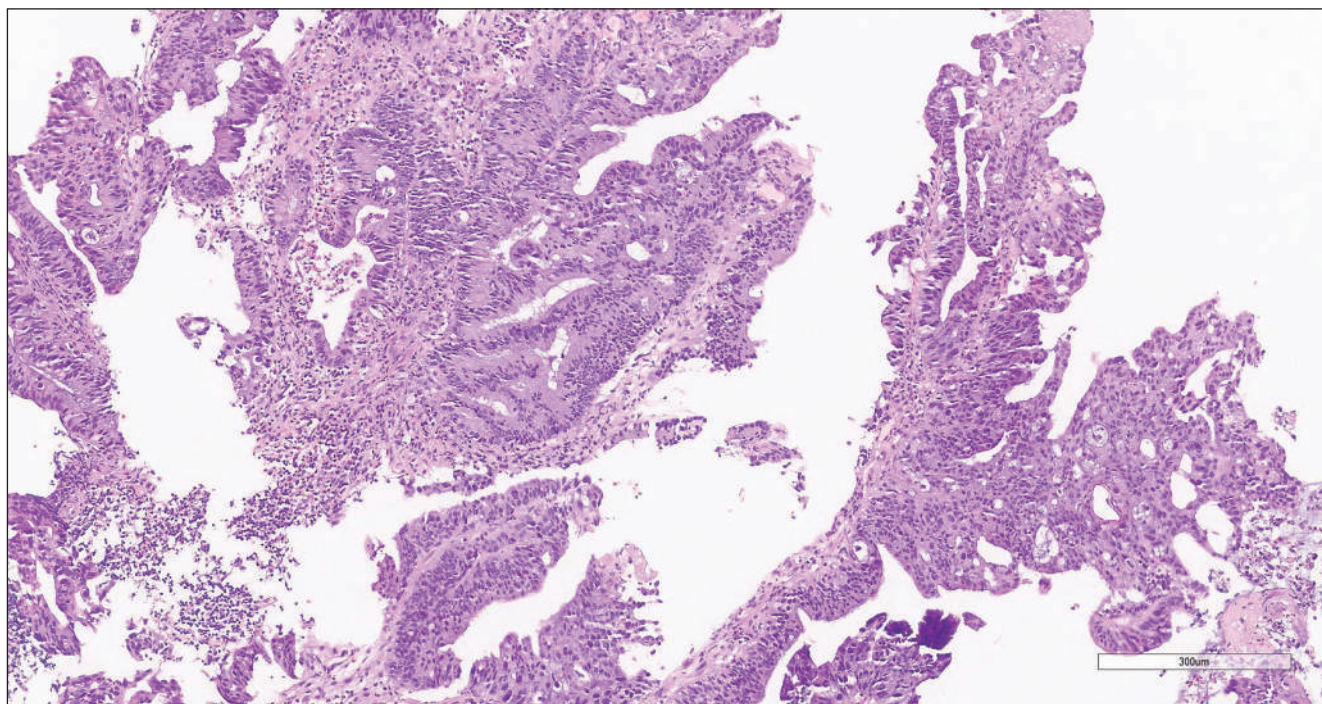
гипофиза с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (соматотропинома).

Сопутствующий: Сахарный диабет 2-го типа, гликированный Hb – 6,44% (целевой гликированный Hb < 7%). Эритематозная гастропатия, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Правосторонний узловатый эутиреоидный зоб 2-й ст. (ВОЗ).

Учитывая морфологические особенности новообразования восходящей кишки и отсутствие данных по глубине инвазии опухоли, врачебный консилиум по профилю «Онкология» определил необходимость проведения расширенной биопсии новообразования толстой кишки методом эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое. Нейрохирургическое

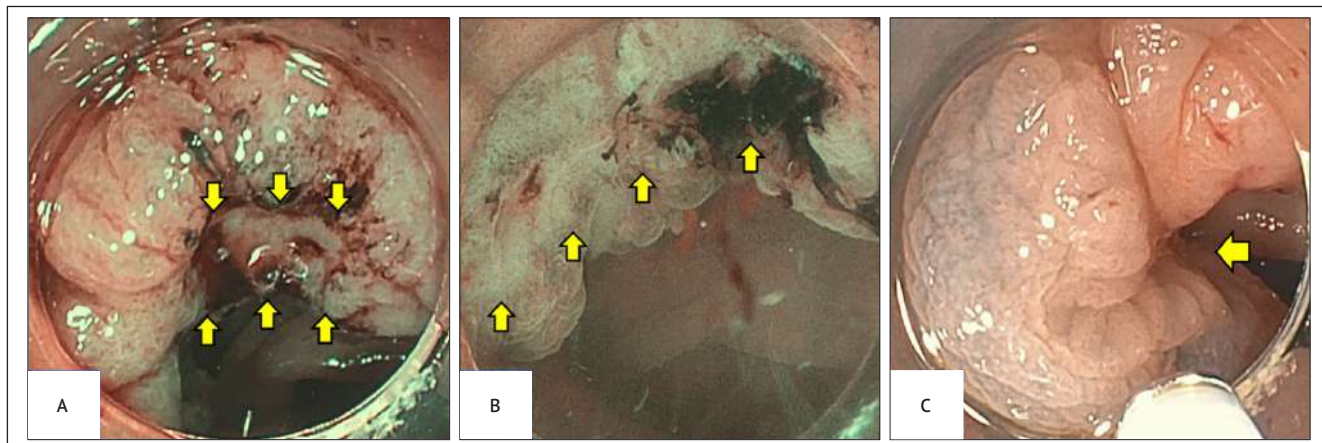
● **Рисунок 4.** Микроскопическая картина фрагмента слизистой толстой кишки с ростом инвазивной колоректальной аденокарциномы, низкой степени злокачественности (биопсия №2). Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение x400 (2024 г.)

● **Figure 4.** Microscopic picture of a fragment of the colonic mucosa with the growth of invasive colorectal adenocarcinoma, low grade malignancy (biopsy No. 2). Color: hematoxylin and eosin. Magnification x400 (2024)



● **Рисунок 5.** Инвазивная карцинома восходящей ободочной кишки (2024 г.)

● **Figure 5.** Invasive carcinoma of the ascending colon (2024)



Примечание: А, В – осмотр в узкоспектральном режиме (NBI – Narrow-Band Imaging). Эпителиальное новообразование восходящей ободочной кишки с депрессией в центре. Стрелками указана демаркационная линия. В центре новообразования (область депрессии) ямочный и микрососудистый рисунок стерты и соответствуют типу 3 по JNET (Japanese NBI Expert Team), что указывает на глубокую инвазию опухоли толстой кишки. Отмечается умеренная контактная кровоточивость тканей. С – по периметру новообразования в подслизистый слой введена тушь с целью маркировки для дальнейшего хирургического лечения. Стрелкой указан центр новообразования без признаков лифтинга после проведенной инъекции туши.

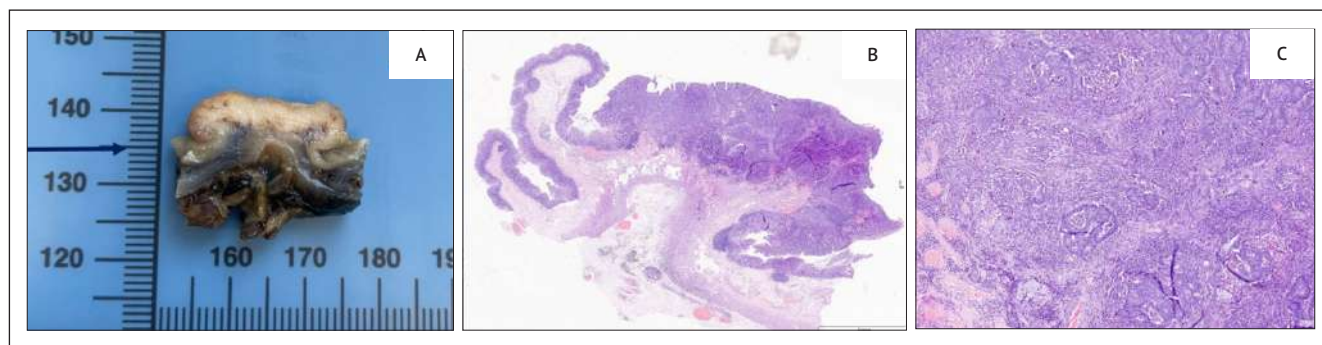
лечение по поводу акромегалии решено выполнить вторым этапом, до выполнения оперативного лечения назначено медикаментозное лечение аналогами соматостатина.

При проведении очередной колоноскопии было визуализировано эпителиальное новообразование восходящей ободочной кишки размером 25 x 30 мм, с депрессией и конвергенцией складок к центру; в узкоспектральном режиме ямочная и микрососудистая структуры центральной части новообразования стерты (JNET 3), с целью маркировки в подслизистый слой краев новообразования введена тушь (рис. 5). Эндоскопическая картина

соответствовала глубокой инвазии опухоли, поэтому было решено отказаться от проведения эндоскопической резекции в пользу традиционного хирургического лечения в связи с высоким риском метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы.

Следующим этапом лечения стала лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия, которая была проведена в августе 2024 г. При макроскопическом исследовании: фрагмент толстой кишки длиной 19,0 см. На расстоянии 8,0 см от баугиниевой заслонки обнаружено полиповидное образование максимальным размером 2,5 см (рис. 6А).

- **Рисунок 6.** Резецированный фрагмент толстой кишки
- **Figure 6.** Resected fragment of the colon



Примечание: А – макропрепарат, при диссекции макроскопически опухоль в пределах стенки толстой кишки. В – микроскопическая картина роста инвазивной колоректальной аденокарциномы на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 5$. С – микроскопическая картина аденокарциномы низкой степени злокачественности (low-grade) при значительном увеличении. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Микроскопически: инвазивная колоректальная аденокарцинома толстой кишки, низкой степени злокачественности (low-grade) pT2 pN0 Pn0 LV0 Bd-1 R0 (рис. 6В, С).

Пациент выписан из стационара на 8-е сут. в удовлетворительном состоянии. *Заключительный клинический диагноз основной:* МКБ-10 [C18.2]. Рак восходящей ободочной кишки pT2pN0 (0/24) Pn0 Lv0 R0 cM0. I st, состояние после лапароскопической правосторонней гемиколэктомии. Акромегалия, активная. Макроаденома гипофиза с инфрасупраселлярным и левосторонним параселлярным ростом (соматотропинома).

Сопутствующий: Сахарный диабет 2-го типа, гликированный Hb – 6,44% (целевой гликированный Hb < 7%). Эритематозная гастропатия, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Правосторонний узловой эутиреоидный зоб 2-й ст. (ВОЗ).

По результатам контрольных КТ-исследований в ноябре 2024 г. и в январе 2025 г. (через 3 и 6 мес.) убедительных признаков рецидива или прогрессирования заболевания не обнаружено. Рекомендовано динамическое наблюдение онколога.

С августа 2024 г. по январь 2025 г. пациент получал октреотид продленного действия 20 мг внутримышечно каждые 28 дней, за это время индекс ИРФ-1 снизился незначительно – с 3,45 до 2,72, т. е. на 21%, что свидетельствовало о резистентности к аналогам соматостатина первого поколения. В феврале 2025 г. пациенту выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, через 3 мес. после нейрохирургического вмешательства показатели ИРФ-1 в пределах референсных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

С одной стороны, представленный клинический случай представляет обычную историю пациента с акромегалией. Пациент обращался к различным специалистам, которые отметили характерные для акромегалии изменения внешности, однако сам он не замечал подобных изменений. Такая ситуация характерна для акромегалии и затрудняет раннюю диагностику заболевания [10]. У пациента была выявлена макроаденома гипофиза, что отмечается у большинства больных с акромегалией [1, 2].

Из коморбидных заболеваний выявлены сахарный диабет 2-го типа, узловой эутиреоидный зоб и полип толстой кишки, что характерно для больных акромегалией [9]. По данным литературы, при акромегалии 25–40% аденом и 50% аденокарцином толстой кишки располагаются в восходящей и поперечной ободочной кишке [11], и наш пациент не оказался исключением. С другой стороны, низкая приверженность лечению как в силу внешних обстоятельств (COVID-19), так и внутренних причин (пациент не считал необходимым лечение своего заболевания) дает возможность оценить естественное течение активной акромегалии в течение 5 лет наблюдения. У пациента за это время не отмечалось отрицательной динамики размеров соматотропиномы, тем не менее отмечалось увеличение показателей ИРФ-1 и ГР, постепенно ухудшалось общее самочувствие. Кроме того, прогрессировали и сопутствующие заболевания, среди которых был аденоматозный полип толстой кишки. Такие полипы признаны предзлокачественным состоянием, и Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) строго рекомендует эндоскопическое удаление аденоматозных полипов толстой кишки при их обнаружении [12], однако пациент не считал необходимым следовать врачебным рекомендациям.

С другой стороны, злокачественная трансформация подобных полипов обычно занимает от 5 до 15 лет [13], и такое быстрое (за 2 года) изменение характера полипа с инвазией в стенку кишки является нетипичной клинической историей. В недавней публикации о результатах хирургического лечения колоректального рака в тубуло-ворсинчатых аденомах было показано, что в большинстве (до 89%) случаев эндоскопическое вмешательство позволило радикально удалить опухолевый очаг [14]. Таким образом, необходимость в данном случае гемиколэктомии также является исключительной ситуацией.

Избыточная секреция ГР и ассоциированного ИРФ-1 рассматриваются как факторы развития онкологических заболеваний, включая колоректальный рак [6]. Достижение биохимического контроля акромегалии является условием снижения онкологических рисков [9, 11], однако в силу объективных причин (пандемия COVID-19), а также низкой приверженности врачебным рекомендациям пациент не менее 4 лет оставался с повышенными

концентрациями ГР и ИФР-1, что также внесло свой вклад в развитие онкологического заболевания. Радикальное нейрохирургическое лечение акромегалии позволило не только нормализовать показатели ГР и ИФР-1, но и снизить вероятность рецидива онкологического заболевания.

Однако у данного пациента отмечалось несколько факторов возможного развития онкологических заболеваний толстой кишки, помимо активной акромегалии: мужской пол, возраст старше 45 лет, повышенный индекс массы тела, сахарный диабет 2-го типа [7]. При оценке риска колоректального рака необходимо учитывать не только наличие акромегалии, но и совокупность других факторов риска [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай подтверждает, что при выявлении активной акромегалии внимание специалистов должно быть сконцентрировано не только на контроле размеров опухоли гипофиза и нормализации

гормональных показателей (гормона роста и ИФР-1), но и на оценке коморбидных заболеваний, среди которых колоректальный рак, причем акромегалия может оказаться не единственным фактором риска этого заболевания. При выявлении предракового состояния (в данном случае тубуло-ворсинчатой аденомы восходящего отдела ободочной кишки) у пациента с акромегалией требовалось дальнейшее лечение двух заболеваний (акромегалии и аденомы толстой кишки). Однако важным условием успешного лечения является приверженность пациента. Индивидуальная история пациента потребовала изменения приоритетности видов и методов лечения после подтверждения онкологического диагноза. Междисциплинарный подход и комбинация клинических рекомендаций позволили выбрать эффективную тактику лечения с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующих коморбидных заболеваний.



Поступила / Received 02.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2025
Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

1. Пржиалковская ЕГ, Мокрышева НГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Анциферов МБ и др. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):215–249. <https://doi.org/10.14341/omet13153>. Przhialkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Mel'nichenko GA, Dedov II, Antsiferov MB et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and Metabolism*. 2024;21(2):215–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13153>.
2. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
3. Xiao Z, Xiao P, Wang Y, Fang C, Li Y. Risk of cancer in acromegaly patients: An updated meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*. 2023;18(11):e0285335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285335>.
4. Dornblaser D, Young S, Shaikat A. Colon polyps: updates in classification and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(1):14–20. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000988>.
5. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):177–194. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.001>.
6. Юсупова НЗ, Гиниятуллина НЗ. Анализ современных представлений о роли различных факторов риска в развитии колоректального рака (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;4(5):5–10. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16698>. Yusupova NZ, Giniyatullina NZ. Analysis current understanding of the role of various risk factors in the development of colorectal cancer (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;4(5):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16698>.
7. Basu R, Boguszewski CL, Kopchick JJ. Growth Hormone Action as a Target in Cancer: Significance, Mechanisms, and Possible Therapies. *Endocr Rev*. 2025;46(2):224–280. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae030>.
8. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):195–213. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.008>.
9. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>.
10. Кривошеева ЮГ, Иловайская ИА. Первичные признаки макроадеом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):65–71. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71>. Krivosheeva YG, Ilovayskaya IA. Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71>.
11. Kasuki L, Maia B, Gadelha MR. Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update. *Front Endocrinol*. 2022;13:924952. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924952>.
12. Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС, Карачун АМ, Козлов НА, Мамедли ЗЗ и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>. Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS, Karachun AM, Kozlov NA, Mammadli ZZ et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-1):263–322. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.
13. Huck MB, Bohl JL. Colonic Polyps: Diagnosis and Surveillance. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29(4):296–305. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584091>.
14. Кит ОИ, Геворкян ЮА, Солдаткина НВ, Лерогстаев ВМ, Колесников ЕН, Бондаренко ОК и др. Результаты лечения больных раком в колоректальных тубулярно-ворсинчатых аденомах. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2025;9(9):29–35. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202509129>. Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, Legostaev VM, Kolesnikov EN, Bondarenko OK et al. Treatment of cancer in tubular villous colorectal adenomas. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;9(9):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202509129>.
15. Maia B, Madeira E, Gadelha MR, Kasuki L. Assessment of the frequency and risk factors for colorectal cancer in acromegaly. *Endocrine*. 2025;87(3):1162–1170. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-04099-2>.

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.И. Боровская

Концепция и дизайн исследования – В.Е. Шикина, И.А. Иловайская

Написание текста – Н.И. Боровская, Г.Р. Сетдикова, А.Н. Вербовский, Д.В. Ереско

Сбор и обработка материала – Н.И. Боровская, Г.Р. Сетдикова, А.В. Семенов, А.Н. Вербовский, Д.В. Ереско

Обзор литературы – Н.И. Боровская, В.Е. Шикина, И.А. Иловайская

Анализ материала – Н.И. Боровская, Г.Р. Сетдикова, А.В. Семенов, А.Н. Вербовский, Д.В. Ереско

Редактирование – А.В. Семенов, В.Е. Шикина, И.А. Иловайская

Утверждение окончательного варианта статьи – В.Е. Шикина, И.А. Иловайская

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia I. Borovskaya

Study concept and design – Valentina E. Shikina, Irena A. Ilovayskaya

Text development – Natalia I. Borovskaya, Galiya R. Setdikova, Alexandr N. Verbovsky, Denis V. Eresko

Collection and processing of material – Natalia I. Borovskaya, Galiya R. Setdikova, Alexey V. Semenov, Alexandr N. Verbovsky, Denis V. Eresko

Literature review – Natalia I. Borovskaya, Valentina E. Shikina, Irena A. Ilovayskaya

Material analysis – Natalia I. Borovskaya, Galiya R. Setdikova, Alexey V. Semenov, Alexandr N. Verbovsky, Denis V. Eresko

Editing – Alexey V. Semenov, Valentina E. Shikina, Irena A. Ilovayskaya

Approval of the final version of the article – Valentina E. Shikina, Irena A. Ilovayskaya

Информация об авторах:

Боровская Наталья Ивановна, онколог, младший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0001-4851-9472>; dr-borovskaya@mail.ru

Сетдикова Галия Равиленовна, д.м.н., руководитель отделения морфологической диагностики отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>; Scopus Author ID: 25422894200; galiya84@mail.ru

Семенов Алексей Владимирович, д.м.н., руководитель онкологического отделения хирургических методов лечения, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

Вербовский Александр Николаевич, научный сотрудник отделения эндоскопии отдела хирургии, заведующий эндоскопическим отделением, ассистент курса эндоскопии на кафедре хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0002-0831-0973>

Ереско Денис Викторович, заведующий отделением абдоминальной онкологии и торакальной онкологии, врач-онколог высшей квалификационной категории, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0000-4209-439X>; denis.eresko@mail.ru

Шикина Валентина Евгеньевна, к.м.н., заместитель директора по онкологии, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Information about the authors:

Natalia I. Borovskaya, Oncologist, Junior Researcher at the Oncological Department of Surgical Treatment at the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4851-9472>; dr-borovskaya@mail.ru

Galiya R. Setdikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Morphological Diagnostics Department of the Oncology Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>; Scopus Author ID: 25422894200; galiya84@mail.ru

Alexey V. Semenov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Surgical Treatment, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

Alexandr N. Verbovsky, Researcher at the Department of Endoscopy of the Department of Surgery, Head of the Endoscopic Department, Assistant of the Endoscopy course at the Department of Surgery of the Faculty of Advanced Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0831-0973>

Denis V. Eresko, Head of the Department of Abdominal Oncology and Thoracic Oncology, Oncologist of the Highest Qualification Category, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4209-439X>; denis.eresko@mail.ru

Valentina E. Shikina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director of Oncology, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

Irena A. Ilovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuroendocrine Diseases, Professor of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Medicine, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль в развитии коморбидных состояний и перспективы терапии

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.В. Титова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

А.Н. Левицкая, <https://orcid.org/0000-0002-9430-0391>, levitskaya.anastasiya@internet.ru

М.А. Гёзальян, <https://orcid.org/0009-0000-6052-0233>, marygyozalyan26@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рост распространенности избыточной массы тела и ожирения приобрел характер глобальной эпидемии, что повлекло за собой увеличение частоты ассоциированных метаболических нарушений. Среди них ведущее место занимает метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), которая признана наиболее распространенной хронической патологией печени в мире, затрагивающей, по различным оценкам, около 38% населения. МАЗБП представляет собой спектр состояний, включающий простой стеатоз, метаболически ассоциированный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Значимость МАЗБП обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и значительным влиянием на общую заболеваемость и смертность. Данное заболевание ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и некоторых видов злокачественных новообразований. При этом основной причиной смерти пациентов с МАЗБП являются не печеночные, а кардиоваскулярные осложнения, что подчеркивает системный характер метаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза. Современная диагностика заболевания все больше смещается в сторону использования неинвазивных методов, позволяющих оценить степень стеатоза и фиброза печени, что особенно важно для скрининга и динамического наблюдения в условиях большой распространенности патологии. Терапевтические подходы к МАЗБП продолжают активно развиваться. В то время как модификация образа жизни остается основой лечения, все большую роль приобретает фармакотерапия, включающая как препараты с метаболическим действием, так и гепатотропные средства, например, эссенциальные фосфолипиды. Появление новых лекарственных средств, целенаправленно воздействующих на ключевые звенья патогенеза, открывает возможности для патогенетической терапии и улучшения долгосрочных исходов. Цель данного обзора – анализ современных представлений о диагностике, патогенезе и перспективных направлениях терапии МАЗБП, а также оценка места различных классов лекарственных препаратов, в том числе эссенциальных фосфолипидов, в комплексном ведении пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, эссенциальные фосфолипиды, стеатогепатоз, сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Для цитирования: Демидова ТЮ, Титова ВВ, Левицкая АН, Гёзальян МА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль в развитии коморбидных состояний и перспективы терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(16):238–250. <https://doi.org/10.21518/ms2025-456>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role in the development of comorbid conditions and therapeutic management

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

Anastasiya N. Levitskaya, <https://orcid.org/0000-0002-9430-0391>, levitskaya.anastasiya@internet.ru

Mary A. Gyozyalyan, <https://orcid.org/0009-0000-6052-0233>, marygyozalyan26@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The rising prevalence of overweight and obesity has grown into a global epidemic, which entailed the increased incidence of associated metabolic disorders. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) ranks highest among them. It is recognized as the most common chronic liver disease worldwide, affecting approximately 38% of the global population, by various estimates. MASLD represents a range of conditions including simple steatosis, metabolically associated

steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. The significance of MASLD is caused by not only its high prevalence, but also by its essential impact on overall morbidity and mortality rates. This disease is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and certain malignancies. Moreover, the leading cause of death in patients with MASLD is not liver-related but cardiovascular complications, which emphasises the systemic nature of the metabolic abnormalities underlying its pathogenesis. Modern diagnostic techniques of the disease are increasingly shifting towards noninvasive methods allowing to evaluate the severity of steatosis and liver fibrosis, which is particularly important for screening and case follow-up in settings where the disease affects a large number of people. MASLD management strategies remain under active development. While lifestyle modification remains the mainstay of treatment, the drug therapy, including both metabolic agents and hepatotropic drugs such as essential phospholipids, continually gains in importance. The emergence of new drugs that specifically target the key components of pathogenesis opens up potential for pathogenetic therapy and improvement of long-term outcomes. This review is aimed to analyse the present-day ideas of the diagnosis, pathogenesis, and promising directions of MASLD treatment, as well as to assess the role of different classes of drugs, including essential phospholipids, in the comprehensive management of patients with this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, essential phospholipids, steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

For citation: Demidova TYu, Titova VV, Levitskaya AN, Gyzalyan MA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role in the development of comorbid conditions and therapeutic management. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):238–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-456>.

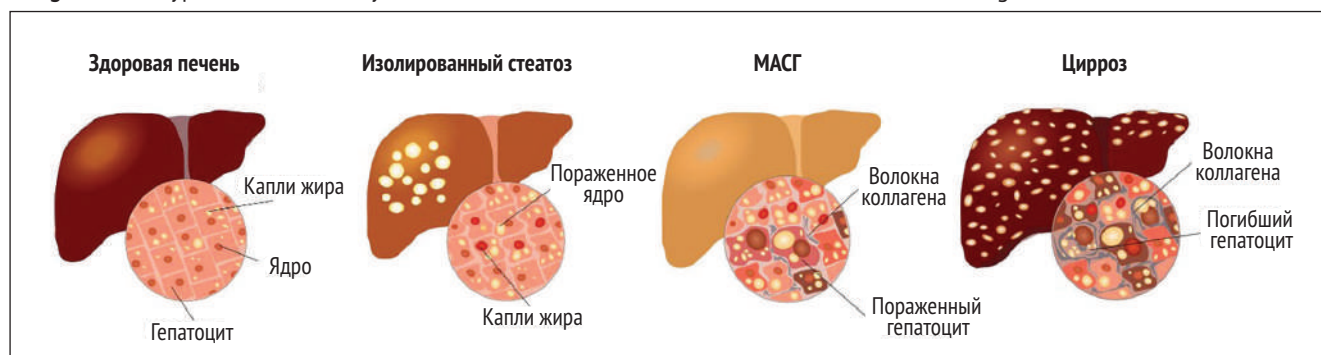
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности избыточного веса и ожирения приводит к целому ряду последствий, включая развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома, дислипидемии, холестеринового холелитиаза, некоторых злокачественных новообразований, повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), наряду с другими состояниями и связанными с ними осложнениями [1]. Глобальная распространенность МАЗБП в настоящее время оценивается в 38% [2]. Прогрессирующая подгруппа МАЗБП, метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ), представляет собой большую клиническую проблему из-за риска прогрессирования до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. Кроме того, люди с МАЗБП, особенно при наличии МАСГ и фиброза печени, подвержены повышенному риску развития СД2, ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и определенных видов внепеченочных злокачественных новообразований [4].

МАЗБП – это общий термин для широкого спектра клиничко-патологических изменений, который включает различные состояния, такие как изолированный стеатоз печени, метаболически ассоциированный стеатоз печени (МАС), МАСГ, а также фиброз и цирроз (рис. 1). Термин «МАЗБП» был введен Международным экспертным консенсусом под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2020 г. в качестве замены ранее использовавшегося термина «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). Для подтверждения диагноза МАЗБП необходимо наличие стеатоза печени в сочетании с метаболическими факторами риска (рис. 1). В 2023 г. глобальный совет экспертов, в состав которого вошли представители ведущих гепатологических ассоциаций (EASL, AASLD, ALEN, APASL, AMAGE, INASL, SAASL, TASL), а также сообщества гастроэнтерологов, эндокринологов, патоморфологов и пациентов, на основе применения дельфийского метода утвердил новый термин: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), в русскоязычной литературе сохранивший название «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени». Критерием для постановки диагноза МАЗБП/MASLD, как и ранее для МАЗБП/MAFLD, является объективно подтвержденное наличие стеатоза в сочетании

● **Рисунок 1.** Подтипы метаболически ассоциированной жировой болезни печени и их гистологические особенности
● **Figure 1.** Subtypes of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and their histological features



с кардиометаболическими факторами риска (КМФР), входящими в состав метаболического синдрома, среди которых – ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия (табл. 1, 2).

МАЗБП следует дифференцировать с другими этиологическими причинами стеатотической болезни печени

● **Таблица 1.** Факторы кардиометаболического риска в определении метаболически ассоциированной жировой болезни печени [6]

● **Table 1.** Cardiometabolic risk factors in defining metabolic dysfunction-associated steatotic liver [6]

Метаболический фактор риска	Критерии для взрослых
Избыточный вес или ожирение	Индекс массы тела: ≥25 кг/м ² (≥23 кг/м ² у азиатов) Окружность талии: • европейцы: ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин • южноазиаты и китайцы: ≥90 см у мужчин и ≥80 см у женщин • японцы: ≥85 см у мужчин и ≥90 см у женщин
Дисгликемия или СД2	Предиабет: • HbA1c 5,7–6,4% • или уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л • или уровень глюкозы в плазме через 2 ч во время ОГТТ 7,8–11 ммоль/л СД2: • HbA1c ≥ 6,5% • или уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 7,0 ммоль/л • или уровень глюкозы в плазме через 2 ч во время ОГТТ ≥ 11,1 ммоль/л • или лечение СД2
Триглицериды в плазме	• ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) • или гиполипидемическая терапия
Холестерин ЛПВП	• ≤1,0 ммоль/л (≤39 мг/дл) у мужчин • ≤1,3 ммоль/л (≤50 мг/дл) у женщин • или гиполипидемическая терапия
Артериальное давление	• ≥130/85 мм рт.ст. • или прием антигипертензивных препаратов

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ОГТТ – оральный тест на толерантность к глюкозе; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

● **Таблица 2.** Различия в критериях определения неалкогольной жировой болезни печени и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (MAFLD/MASLD) [7]

● **Table 2.** Differences between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease criteria (MAFLD/MASLD) [7]

Критерии	Стеатоз печени		
	НАЖБП	МАЗБП/MAFLD	МАЗБП/MASLD
Критерий включения		1 из: • избыточная масса тела/ожирение • диабет • и ≥2 МФР	≥1 из 5 КМФР
Критерий исключения	• Избыточное потребление алкоголя • Другая этиология стеатоза и хронической болезни печени		• Избыточное потребление алкоголя • Другая этиология стеатоза и хронической болезни печени

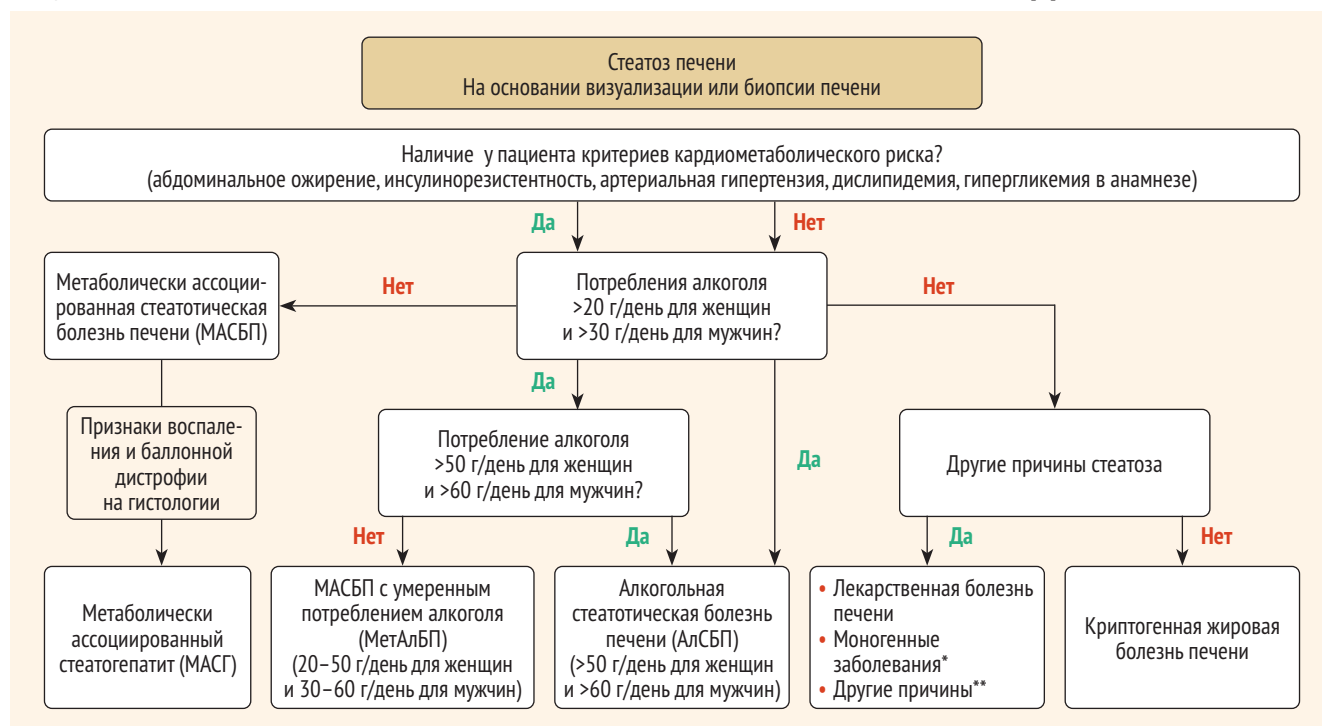
Примечание. МФР – метаболические факторы риска; КМФР – кардиометаболические факторы риска.

(СБП), к которым относятся МАЗБП с умеренным (повышенным) потреблением алкоголя (МетАБП), алкогольная болезнь печени (АлБП), СБП специфической этиологии (например, лекарственно-индуцированные, моногенные заболевания) и криптогенная СБП (рис. 2) [5, 6].

МАЗБП характеризуется внутривисцеральным накоплением триглицеридов (ТГ), превышающим 5%, и представляет собой сложный континуум заболеваний [8]. При МАС поражение печени характеризуется только стеатозом, портальным воспалением или баллонной дистрофией гепатоцитов. Для оценки стеатоза используется простая четырехбалльная шкала (от 0 до 3). Она учитывает только макро- и/или микровезикулярный стеатоз и оценивает процент гепатоцитов, покрытых стеатотическими вакуолями [9]. Нормальная печень (степень 0) содержит жир в <5% гепатоцитов, тогда как при стеатозе степени I жир содержится в <33% стеатозных гепатоцитов. При стеатозе степени II и III жир присутствует не менее чем в 33 и 66% гепатоцитов соответственно. У пациентов со стеатозом и без дополнительных признаков поражения печени клиническое течение может быть относительно доброкачественным, без увеличения смертности, связанной с заболеваниями печени, по сравнению с общей популяцией аналогичного возраста и пола [10].

При МАСГ типичные признаки включают архитектурное искажение, повреждение клеток и воспаление, баллонную дегенерацию гепатоцитов и воспаление печеночных долек, ацидофильные апоптотические тельца, умеренное хроническое портальное воспаление, перисинусоидальное отложение коллагена, приводящее к акцентуации зоны 3 по типу «куриной сетки», портальный фиброз без перисинусоидального или перипортального фиброза, тельца Маллори – Денка (ранее называвшиеся тельцами Маллори или гиалином Маллори), мегамитохондрии, PAS-диастазорезистентные клетки Купфера, гликогенизированные (вакуолизованные) ядра в перипортальных гепатоцитах, дольчатые липогранулемы, умеренный печеночный сидероз, вовлекающий перипортальные гепатоциты или панацинарные ретикулоэндотелиальные клетки и макронодулярный цирроз, который является конечным результатом МАСГ [11]. Примерно у 22% пациентов МАСГ переходит в цирроз, а у пациентов с тяжелым циррозом может развиваться ГЦК.

- **Рисунок 2.** Номенклатура стеатозной болезни печени, предложенная консенсусом ALEH, AASLD и EASL [6]
 ● **Figure 2.** Steatotic liver disease nomenclature proposed by the ALEH, AASLD, and EASL consensus [6]



* Например, дефицит кислой лизосомальной липазы, болезнь Коновалова – Вильсона, гипобетапопротеинемия и др.

** Вирусный гепатит С, дефицит питания.

Фиброз является важным признаком МАЖБП. На ранних стадиях поражения фиброз начинается с тонкого перисинусоидального отложения коллагеновых волокон в перипортальной зоне. На более поздних стадиях поражения коллагеновые волокна могут окружать гепатоциты. Перипортальный фиброз может прогрессировать как самостоятельно, так и с развитием перипортального фиброза. Стадии фиброза (F1–F4) определяются по системе CRN: F1 – перисинусоидальный/перипортальный фиброз без перегородок, F2 – портальный и центральный фиброз с небольшим количеством перегородок, F3 – мостовидный фиброз, F4 – цирроз.

Развитие стеатоза печени связано с наличием КМФР, в частности абдоминальным ожирением, дислипидемией, гипергликемией, инсулинорезистентностью (ИР) и субклиническим воспалением [4]. Соответственно, самая высокая глобальная совокупная распространенность МАЖБП наблюдается у людей с ожирением (75%, 95% ДИ 71–79%) и СД2 (69%, 95% ДИ 63–74%) [12]. Как уже отмечалось, ожирение и кардиометаболические нарушения способствуют повышению риска развития различных заболеваний: СД2, атеросклероза, ССЗ, ХБП и некоторых злокачественных новообразований [13]. В свою очередь, МАЖБП также независимо связана со схожими коморбидными состояниями.

У пациентов с МАСГ повышен риск развития цирроза и ГЦК. Примерно у 20% таких людей может развиваться декомпенсированный цирроз [14], при этом степень тяжести фиброза печени является важным предиктором неблагоприятных исходов. Так, стадии фиброза F3 (тяжелый фиброз) и F4 (цирроз) были связаны с повышенным риском осложнений со стороны печени и смерти [15]. Причем

у пациентов с СД2 был существенно более высокий риск возникновения печеночной декомпенсации (коэффициент риска (HR) 3,29, 95% ДИ 2,21–4,90) и возникновения ГЦК (HR 7,72, 95% ДИ 2,61–22,87) по сравнению с пациентами без диабета [16]. Основными причинами смерти пациентов с МАЖБП являются ССЗ и злокачественные новообразования. По данным недавнего систематического обзора и метаанализа популяционных исследований, опубликованных в период с 1990 по 2019 г., совокупный показатель смертности от всех причин составил 17,05 (95% ДИ 10,31–28,05) на 1 000 человеко-лет. При этом показатель смертности, обусловленной конкретными причинами, составил 1,75 (95% ДИ 0,58–2,91) для смертности, связанной с заболеваниями печени; 4,21 (95% ДИ 1,94–6,48) – для смертности, связанной с внепеченочными злокачественными новообразованиями; 5,54 – для смертности, связанной с заболеваниями сердца (95% ДИ 2,72–8,35), и этот показатель был самым высоким среди перечисленных [2]. Эти результаты указывают на то, что ИР, нарушенный липидный обмен веществ и субклиническое воспаление, которые являются установленными факторами риска ССЗ, также могут быть основными движущими силами клинических исходов, связанных с МАЖБП.

ПАТОГЕНЕЗ

При МАЖБП накопление липидов в печени, в основном в форме ТГ, является следствием дисбаланса между их поступлением и выведением. Свободные жирные кислоты (СЖК) поступают в гепатоциты из трех основных источников: около 60% от общего пула поступает

в результате липолиза ТГ в жировой ткани, 25% СЖК образуется в гепатоцитах в результате липогенеза *de novo* из пищевых углеводов, около 15% – из пищевых источников. Гипертрофия адипоцитов и ИР, возникающие при ожирении, способствуют активации липолиза и избыточному транспорту СЖК в печень [17], которые представляют собой основной субстрат для синтеза ТГ путем эстерификации. Чрезмерное накопление СЖК в печени запускает каскад негативных процессов, включая липотоксичность [18], дисфункцию митохондриального и эндоплазматического ретикулума [19], активацию сигнальных путей, связанных с метаболизмом и воспалением [20], а также активацию рецепторов, которая будет способствовать воспалению [21]. Повышенное потребление СЖК, глюкозы и фруктозы способствует субклиническому воспалению в жировой ткани и печени, а также ИР в жировой ткани, печени и скелетных мышцах [22]. Не только СЖК, но и промежуточные продукты липогенеза *de novo*, включая диацилглицерол, ответственны за дальнейшее нарушение метаболического гомеостаза [23]. Эти процессы приводят к чрезмерной продукции активных форм кислорода, которые возникают из-за нарушения функции митохондрий [24]. Возникающий в результате клеточный стресс и активация макрофагов напрямую и косвенно активируют фиброгенный ответ в звездчатых клетках печени, что может способствовать прогрессированию цирроза. Эти процессы обуславливают потенциальную эволюцию от простого стеатоза к метаболическому гепатозу [25].

Помимо ИР, гиперинсулинемии и провоспалительной липидной сигнализации, дисрегуляция высвобождения адипокинов и цитокинов из дисфункциональной жировой ткани и воздействие воспалительных медиаторов, обусловленных изменениями в микробиоме кишечника, вызванных вестернезированной диетой, дополнительно усиливают этот патогенный процесс в печени [26].

ДИАГНОСТИКА

Основными предикторами прогрессирования МАЖБП являются фиброз и наличие стеатогепатита. Поскольку биопсия печени инвазивна и не может применяться рутинно, в клинических руководствах рекомендовано использование неинвазивных тестов (НИТ) у лиц с высоким риском (табл. 1) [27].

Индекс фиброза-4 (FIB-4) является наиболее доступным НИТ для оценки выраженного фиброза и может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания [28]. Высокие баллы FIB-4 ($>2,6$) ассоциированы с повышенным риском смертности от всех причин [29]. Однако его точность ограничена в промежуточном диапазоне (1,3–2,67) у пожилых людей и пациентов с СД2 [5]. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) учитывает возраст, уровень глюкозы в крови, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, уровень альбумина и соотношение аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) [30].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости рекомендовано в качестве инструмента первой

линии для диагностики стеатоза у пациентов с подозрением на МАЖБП, а также для оценки состояния печени и выявления признаков портальной гипертензии у пациентов с установленным диагнозом [31]. К ультразвуковым признакам стеатоза относят диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала [32]. Метод обладает высокой специфичностью (94%) и чувствительностью (85%), однако его точность снижена при ожирении, и для выявления стеатоза требуется накопление жира более 12,5–20%. Несмотря на эти ограничения, УЗИ остается наиболее широко используемым, доступным и приемлемым методом для выявления стеатоза в клинической практике [33].

Виброконтролируемая транзитная эластография (VCTE, FibroScan™) позволяет оценить степень фиброза (жесткость печени, LSM) и стеатоза (контролируемый параметр затухания, CAP) [34, 35]. LSM > 12 кПа свидетельствует о высокой вероятности выраженного фиброза [36, 37]. МР-эластография (МРЭ) обеспечивает сопоставимое с VCTE качество определения стадии фиброза, но ее доступность ограничена [38, 39]. Метод LiverMultiScan, основанный на создании карты «скорректированного T1» (сT1), позволяет оценить воспалительную активность и фиброз, но также имеет ограниченную доступность [40, 41].

Стратегия неинвазивной оценки риска развития выраженного фиброза у лиц с метаболическими факторами риска представлена на рис. 3 [6] и в табл. 3.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Спектр заболеваний МАЖБП связан с рядом изменений, включая образ жизни, висцеральное ожирение, состояние скелетных мышц, микробиоты кишечника и проницаемости, а также с нарушением регуляции оси «кишечник – печень». Поскольку клиническое течение МАЖБП вариабельно, терапевтические варианты включают как общие, метаболически ориентированные, так и гепатоспецифические.

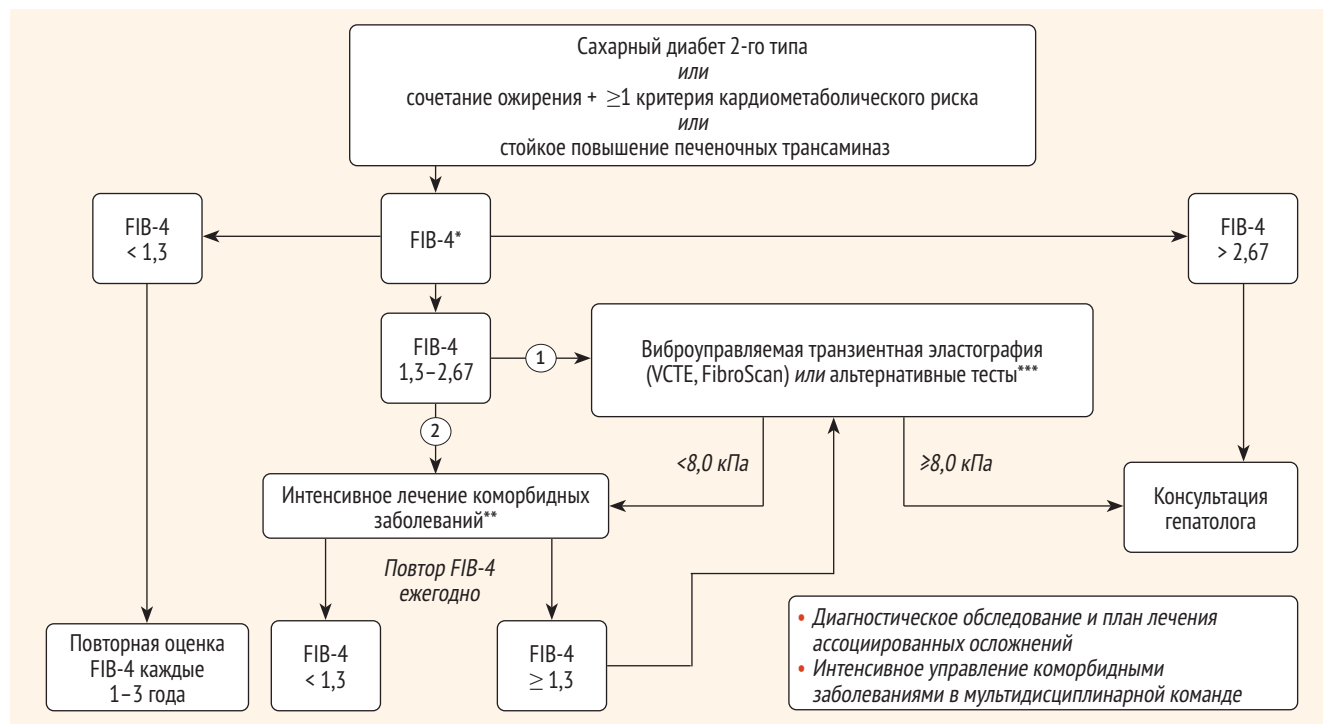
Немедикаментозная терапия

В клинических испытаниях неоднократно демонстрировалось, что снижение веса, достигаемое за счет ограничения калорийности – как с увеличением физической активности, так и без нее – приводит к улучшению биомаркеров МАЖБП, включая печеночные ферменты, стеатоз, МАСГ и фиброз [42–44]. Строгое интервенционное исследование с гистологическими конечными точками показало, что для уменьшения содержания липидов в печени требуется снижение веса на $\geq 5\%$, для улучшения воспаления – на 7–10% и для снижения степени фиброза – на $\geq 10\%$ [45].

К диетам, эффективным для коррекции МАЖБП, относятся гипокалорийная, низкожировая, низкоуглеводная и средиземноморская. Изокалорийные диеты с высоким содержанием белка уменьшают гепатостеатоз и воспаление у пациентов с СД2 [46]. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе было изучено влияние средиземноморской диеты и ограничения калорийности на

● **Рисунок 3.** Стратегия неинвазивной оценки риска развития выраженного фиброза и печеночных исходов у лиц с метаболическими факторами риска или признаками метаболически ассоциированной жировой болезни печени [6]

● **Figure 3.** A strategy for the noninvasive assessment of the risk of developing advanced fibrosis and liver outcomes in individuals with metabolic risk factors or MASLD signs [6]



* Пороговые значения FIB-4 действительны для возраста ≤65 лет (для возраста >65 лет: нижний порог FIB-4 составляет 2,0).

** Например, изменение образа жизни, лечение сопутствующих заболеваний (например, арГПП-1).

*** Например, МРЭ с адаптированными пороговыми.

1,2 – являются вариантами, в зависимости от истории болезни, клинического контекста и локальных возможностей.

● **Таблица 3.** Расчетные индексы для оценки степени фиброза печени

● **Table 3.** Calculated indices for assessing the grade of liver fibrosis

Индекс	Формула расчета	Низкая вероятность фиброза	Выраженный фиброз
FIB-4	$FIB-4 = \text{возраст} \times АСТ / (\text{количество тромбоцитов} \times \sqrt{АЛТ})$ (возраст – в годах, АЛТ и АСТ – в МЕ/л, количество тромбоцитов – в $10^9/\text{л}$) [25]	$\leq 1,30$	$\geq 2,67$
NFS	$NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст} + 0,094 \times \text{ИМТ} + 1,13 \times \text{нарушение уровня глюкозы натощак}$ (да = 1, нет = 0) $+ 0,99 \times АСТ/АЛТ - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов} - 0,66 \times \text{альбумин}$ (возраст – в годах, ИМТ – в $\text{кг}/\text{м}^2$, АСТ и АЛТ – в Ед/л, количество тромбоцитов – в $10^9/\text{л}$ и альбумин – в г/дл) [27]	$< -1,455$	$> 0,676$

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела.

пациентов с МАЖБП. Оба варианта диеты способствовали уменьшению гепатостеатоза и повышению жесткости печени, при этом наблюдалась зависимость между степенью ограничения калорийности и положительным эффектом в отношении функции печени и снижения веса [44].

Средиземноморская диета имеет дополнительную ценность для снижения содержания липидов в печени и улучшения кардиометаболического здоровья, а также ее легче соблюдать в долгосрочной перспективе [47, 48]. В метаанализе наблюдательных исследований и клинических испытаний она неоднократно демонстрировала свою эффективность в улучшении здоровья печени и сердечно-сосудистой системы [49, 50], даже без потери веса. Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением оливкового масла, овощей, фруктов, орехов и семян,

бобовых, цельного зерна, рыбы и морепродуктов. Кроме того, она предполагает низкое потребление сахара и рафинированных углеводов, насыщенных жиров, ультраобработанных продуктов, а также красного и переработанного мяса, которые связаны с риском МАЖБП в наблюдательных исследованиях [51–54].

Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов продемонстрировали, что физические упражнения, даже без диетических вмешательств или значительной потери веса, снижают стеатоз печени у людей с МАЖБП [55]. Физические упражнения улучшают качество жизни, кардиореспираторную выносливость, уменьшают висцеральный жир и улучшают мышечную массу и функцию даже при запущенном заболевании печени [56, 57]. Кроме того, несколько

наблюдательных исследований продемонстрировали, что регулярная повышенная физическая активность связана со снижением риска развития фиброза печени (оцененного с помощью неинвазивных маркеров), цирроза, смертности от всех причин [58–60] и ГЦК [61]. Предпочтительным является сочетание аэробных и силовых тренировок [62]. Аэробная активность (30–60 мин) в большинстве дней недели может привести к небольшой потере веса и жира, улучшению кардиометаболических показателей, поддержанию безжировой массы во время снижения веса и поддержанию веса после его снижения [63].

Медикаментозная терапия

Хотя влияние изменений образа жизни на МАЖБП неоспоримо, достичь устойчивых результатов при контроле веса только за счет коррекции питания и физических упражнений крайне сложно [64]. В последние десятилетия было разработано и протестировано множество препаратов, воздействующих на различные аспекты патогенеза МАЖБП. Были определены различные биологические мишени в зависимости от стадии развития и прогрессирования заболевания, при этом особое внимание уделялось гистологически охарактеризованным патотипам заболевания, варьирующимся от стеатоза до воспаления и фиброза.

Противодиабетические препараты

Применение противодиабетических препаратов, направленных преимущественно на противодействие ИР у лиц со стеатозом печени, показало неоднозначные результаты.

Пиоглитазон – тиазолидиндион, который активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR) γ , улучшает гистологические характеристики стеатогепатита [65–68], без явного влияния на регрессию фиброза даже после длительной (3-летней) терапии [67]. Препарат оказывает благотворное влияние на чувствительность к инсулину, гликемический контроль, липиды сыворотки, а также способствует профилактике сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2 [69, 70], но профиль побочных эффектов (увеличение веса, отеки стоп, гемодилюция, потеря костной массы у женщин в постменопаузе и возможный риск рака мочевого пузыря) ограничил его использование в терапии МАЖБП. Препарат также не рекомендуется пациентам с хронической сердечной недостаточностью [71]. Метаанализ показал отношение шансов (ОШ) 3,65 (95% ДИ 2,32–5,74) для разрешения МАСГ и ОШ 10,17 (95% ДИ 2,8–36,5) для улучшения при выраженном фиброзе (стадии F3–F4) по сравнению с контрольными группами [72]. В американском практическом руководстве по лечению МАСГ указано, что пиоглитазон можно использовать для лечения пациентов с МАСГ, подтвержденным биопсией, с СД2 или без него [10]. В европейских рекомендациях по лечению МАЖБП указано, что пиоглитазон безопасен для использования у взрослых с МАСГ без цирроза, однако, учитывая отсутствие надежных доказательств гистологической эффективности при стеатогепатите и фиброзе печени в крупных исследованиях фазы 3, пиоглитазон нельзя рекомендовать в качестве терапии, направленной на МАСГ [5].

Фармакологическое действие *метформина* на накопление и метаболизм жира в печени до сих пор изучено

недостаточно, а применение метформина для лечения стеатоза и стеатогепатита является спорным ввиду противоречивых результатов [73]. Основным эффектом метформина является подавление глюконеогенеза, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью [74]. После приема пищи метформин повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы, особенно в скелетных мышцах и печени. Благодаря своему антилипидотическому эффекту метформин снижает концентрацию СЖК – субстрата глюконеогенеза – в сыворотке. У пациентов с впервые выявленным СД2 метформин в течение 2 лет вызывал улучшение индекса стеатоза печени, но усугублял фиброз печени, определяемый по индексу FIB-4 [75]. Однако снижение ИР, уменьшение синтеза жирных кислот, индукция β -окисления митохондриальных жирных кислот, снижение продукции ROS [76] и позитивная модуляция микробиоты кишечника под действием метформина при наличии метаболических нарушений могут значительно улучшить метаболический гомеостаз, особенно у пациентов с СД2 и стеатозом печени [77, 78].

Ингибиторы НГЛТ-2 вызывают глюкозурию, снижают гликемию и уровень инсулина, уменьшают синтез липидов *de novo* в печени [79] и способствуют снижению веса и улучшению метаболизма [80]. Это частично отвечает за косвенное снижение накопления липидов в печени, поскольку НГЛТ-2 не экспрессируется в печени [81]. В ряде исследований были задокументированы полезные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 на стеатоз печени (включая фиброз), хотя большинство данных было получено у пациентов с СД2 или в исследованиях с ограниченным числом участников [82]. Дапаглифлозин снижает накопление липидов в печени без существенного влияния на чувствительность к инсулину. Метаанализ 7 исследований, проведенных с помощью визуализации у пациентов с МАЖБП, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо или контрольной группой, показал снижение уровней АЛТ и АСТ, однако изменений уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке не наблюдалось. Степень ИР, оцененная с помощью гомеостатической модели оценки ИР (НОМА-IR), улучшилась. Хотя уровни общего холестерина повысились при лечении дапаглифлозином, профиль безопасности между группами не показал существенной разницы [83].

Систематический обзор исследований ингибиторов НГЛТ-2, проведенный в 2022 г., показал, что их применение было связано со снижением содержания жира в печени, уровней аминотрансфераз, массы тела и гликированного гемоглобина (HbA1c) [84]. Крупномасштабное популяционное исследование, проведенное в Южной Корее, также показало снижение частоты неблагоприятных печеночных исходов у пациентов, получавших ингибиторы НГЛТ-2, по сравнению с теми, кто получал сульфонилмочевину [85]. Эти данные указывают на то, что ингибиторы НГЛТ-2 могут быть эффективны при лечении МАЖБП, вероятно, за счет их способности снижать уровень глюкозы и массу тела. Тем не менее также накапливаются данные, показывающие, что ингибиторы НГЛТ-2 могут напрямую уменьшать воспаление, вызывать кетогенез, увеличивать выработку глюкагона и повышать уровень адипонектина [86].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Два клинических испытания исследовали эффективность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутида и семаглутида (оба препарата одобрены для лечения СД2 и ожирения) – в терапии МАСГ с фиброзом, с анализом результатов гистологии печени. В небольшом исследовании фазы 2 лечение подкожным введением 1,8 мг лираглутида 1 раз в день в течение 48 нед. привело к разрешению МАСГ у 9 (39%) из 23 пациентов в группе лираглутида по сравнению с 2 (9%) из 22 в группе плацебо (относительный риск – 43, 95% ДИ 1,0–17,7). В группе лираглутида не наблюдалось улучшения фиброза, но наблюдалась более низкая скорость его прогрессирования. Снижение массы тела и уровня HbA1c было более выраженным в группе лираглутида, в то время как изменение ИР (оцениваемое с помощью модели гомеостаза) не различалось между группами [87]. В более крупном исследовании фазы 2 с семаглутидом у 320 пациентов с МАСГ и фиброзом печени стадии F1–F3 (легкий, умеренный и тяжелый фиброз) лечение семаглутидом подкожно в дозе 0,1 мг, 0,2 мг или 0,4 мг в сутки в течение 72 нед. привело к значительно более высокой доле пациентов с разрешением МАСГ без ухудшения фиброза, чем в группе плацебо (40, 36 и 59% пациентов, получавших дозу 0,1 мг, 0,2 мг или 0,4 мг в сутки соответственно, по сравнению с 17% в группе плацебо). Улучшение стадии фиброза печени без ухудшения МАСГ в этом исследовании не было обнаружено [88]. Три клинических испытания изучали эффективность семаглутида. Исследование фазы 2 с применением 2,4 мг семаглутида 1 раз в неделю в течение 48 нед. у 71 пациента с МАСГ и циррозом показало снижение содержания жира в печени, но не привело к более выраженному улучшению фиброза печени на одну стадию или более без ухудшения МАСГ по сравнению с плацебо [89]. Также не было выявлено значимых различий между группами по доле пациентов, у которых наблюдалось разрешение МАСГ. Снижение массы тела (–8,83% в группе семаглутида против –0,09% в группе плацебо) и уровня HbA1c было более выраженным при применении семаглутида по сравнению с плацебо. В промежуточном анализе 800 из 1 200 пациентов с МАСГ и фиброзом стадий F2 или F3, участвовавших в продолжающемся исследовании фазы 3, еженедельное лечение семаглутидом 2,4 мг в течение 72 нед. привело к статистически более высокой доле пациентов с разрешением МАСГ без ухудшения фиброза печени, чем в группе плацебо (63% пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с 34% в группе плацебо). Лечение семаглутидом также привело к статистически более высокой доле пациентов с улучшением фиброза печени без ухудшения МАСГ (37% пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с 23% в группе плацебо) [90].

Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида

Тирзепатид, коагонист рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, одобрен для лечения СД2 и ожирения. Благоприятные метаболические эффекты тирзепатида, не зависящие от потери веса,

включают усиление секреции инсулина и окисление липидов, вызванное секрецией глюкагона. Наиболее важным является то, что агонизм рецепторов ГИП в жировой ткани, как полагают, увеличивает запас липидов в белой жировой ткани, тем самым уменьшая эктопическое отложение липидов в других органах, таких как скелетные мышцы и печень, – процесс, который зависит от инсулинемии [91]. В исследовании фазы 2 с участием 190 пациентов с МАСГ и фиброзом стадии F2 или F3 (умеренной или тяжелой) подкожное введение тирзепатида 1 раз в неделю в дозах 5 мг, 10 мг или 15 мг в течение 52 нед. привело к статистически значимому разрешению МАСГ без ухудшения фиброза у 44% пациентов группы 5 мг, 56% группы 10 мг и 62% группы 15 мг по сравнению с 10% в группе плацебо [92]. Аналогично, улучшение по крайней мере на одну стадию фиброза без ухудшения МАСГ было обнаружено у 55% пациентов группы 5 мг, 51% группы 10 мг и 51% группы 15 мг по сравнению с 30% в группе плацебо. Однако изменение фиброза не было скорректировано для множественных сравнений.

Препараты с гепатотропным эффектом

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это натуральная желчная кислота с широким спектром гепатопротекторных эффектов, включая антиоксидантные, иммуномодулирующие и антиапоптотические свойства. Она способствует снижению содержания липидов в гепатоцитах, уменьшению воспаления и профилактике прогрессирования фиброза [93, 94]. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 126 пациентов с морфологически подтвержденным МАСГ, терапия высокими дозами УДХК (28–35 мг/кг/сут) приводила к выраженному снижению уровней АЛТ, γ -ГТ, содержания глюкозы в сравнении с плацебо через год лечения; было установлено уменьшение степени выраженности фиброза с помощью методики FibroTest при практическом отсутствии изменений в плацебо-группе [95].

Проспективное исследование на 30 пациентах без СД, гипертензии или гиперлипидемии с подтвержденным МАСГ методом биопсии показало снижение уровней трансаминаз, повышение значений липопротеинов высокой плотности ($42,9 \pm 7,1$ против $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$) и аполипопротеина (Апо) А1 ($127,6 \pm 17,7$ и $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$) при приеме УДХК в дозе 15 мг/кг/день в течение 6 мес. Соотношение Апо В/А1 имело тенденцию к снижению. Значительно уменьшилась толщина интимы сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ и $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$) [24]. В систематическом обзоре и двух метаанализах также было показано, что применение УДХК приводит к снижению сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и ГГТ и уменьшает стеатоз печени [96–97].

Витамин Е является жирорастворимым витамином, действующим как поглотитель пероксильных радикалов с антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами. Он снижает липогенез *de novo* и, следовательно, способствует снижению содержания липидов в печени. Исследования «случай – контроль» показали, что у лиц с МАСГ и мостовидным фиброзом или циррозом длительное воздействие витамина Е связано со снижением риска смерти, необходимости трансплантации

и печеночной декомпенсации [98]. В самом крупном на сегодняшний день РКИ добавление витамина Е (800 МЕ ежедневно в течение 2 лет) у лиц с МАСГ без диабета привело к улучшению как стеатоза, так и активности заболелания, что подтверждалось снижением уровня печеночных ферментов [99]. В менее крупных исследованиях предполагалось снижение уровней печеночных ферментов, однако в настоящее время отсутствуют четкие данные об улучшении фиброза, а также не проводилось крупных исследований фазы 3.

Эссенциальные фосфолипиды

Клеточные мембраны печени на 65% состоят из фосфолипидов, что определяет возможность производить новые клеточные мембраны и осуществлять регенерацию ткани. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) представлена фосфатидилхолином, являющимся основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипид-зависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени.

ЭФЛ рекомендуются в качестве поддерживающей терапии, т. к. при МАЖБП, особенно МАСГ, уровни полиненасыщенного фосфатидилхолина ниже по сравнению со здоровыми людьми, что влияет на функцию клеток печени [100, 101]. Эссенциале Форте Н – лекарственный препарат, содержащий обезжиренные, обогащенные фосфолипиды, извлеченные из соевых бобов. Он содержит 72–96% 3-*sn*-фосфатидилхолин (также известный как ЭФЛ) и способствует нормализации липидного и белкового обмена, улучшению детоксикационной функции печени, восстановлению клеточной структуры и замедлению образования соединительной ткани¹ [102, 103]. Эффективность ЭФЛ при патологиях печени изучалась в ряде исследований при различных патологиях печени, таких как стеатоз (вызванный МАЖБП или заболеваниями печени, связанными с алкоголем), цирроз, молниеносный гепатит, токсическое поражение печени, а также острый и хронический вирусный гепатит [103, 105]. Несколько рандомизированных контролируемых клинических испытаний были сосредоточены на эффектах ЭФЛ при лечении МАЖБП [105]. Эффективность ЭФЛ в снижении стеатоза была продемонстрирована в РКИ на основе УЗИ, компьютерной томографии и гистологических исследований печени [106, 107]. E. Sas et al. провели 7-летнее исследование эффективности ЭФЛ у пациентов с МАСГ и СД2. Терапию диетой и метформином (1 000 мг/сут) получали 215 больных, из них 178 пациентов дополнительно принимали Эссенциале Форте Н (1 368 мг/сут). В группе, получавшей метформин и ЭФЛ, к окончанию лечения была достигнута достоверная динамика содержания АЛТ, АСТ и ГГТ. В группе монотерапии метформином отчетливых изменений печеночных ферментов в результате лечения не отмечалось. Морфологическое исследование печени и определение серологических маркеров фиброза с использованием тест-системы Fibromax выявили отчетливое

прогрессирование стеатоза и фиброза в группе монотерапии метформином, тогда как у пациентов, получавших комбинированную терапию, такие изменения не наблюдались. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности применения ЭФЛ в сочетании с метформином для пролонгированного лечения МАСГ у лиц с СД2 [106].

В недавнем исследовании MANPOWER изучалось влияние ЭФЛ в качестве дополнительной терапии наряду со стандартным лечением у пациентов с впервые диагностированной МАЖБП, у которых также имелось по крайней мере одно из следующих сопутствующих состояний: избыточный вес/ожирение, гипертония, СД2 и/или гиперхолестеринемия. Большинство (99,8%) пациентов получили ЭФЛ. После 24 нед. лечения наблюдались значительные улучшения эхогенности печени (у 68,3% пациентов) и структуры печени (у 42,7%) по сравнению с исходным уровнем [107].

Согласно результатам ретроспективного обсервационного исследования RELIEF, применение ЭФЛ у пациентов с МАЖБП в Китае было ассоциировано со статистически значимым снижением индекса фиброза FIB-4 через 24 нед. лечения по сравнению с контрольной группой, не получавшей гепатопротекторную терапию ($-0,12 \pm 0,62$ против $+0,11 \pm 0,50$; $p = 0,034$), что указывает на потенциальный благоприятный эффект ЭФЛ в отношении снижения риска прогрессирования фиброза. Кроме того, терапия ЭФЛ достоверно снижала уровень АСТ через 12 нед. и демонстрировала тенденцию к снижению АЛТ. Также было зафиксировано значимое улучшение некоторых параметров липидного обмена (снижение уровня липопротеинов низкой плотности через 12 нед.) и уровня общего билирубина [108].

Перспективы медикаментозной терапии МАЖБП

Наряду с препаратами, принятыми современными клиническими рекомендациями для терапии МАЖБП (такими, как пиоглитазон, витамин Е или УДХК), разрабатываются все больше вариантов персонализированной терапии, направленных на различные звенья патогенеза МАЖБП. В настоящее время многие из этих препаратов проходят клинические испытания.

Тройные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 / глюкозозависимого инсулиотропного полипептида / глюкагона

Ретатрутид и эфоципегтрутид изучаются в качестве методов лечения ожирения в ранних исследованиях МАСГ. Результаты биопсии печени пока недоступны, но в исследовании фазы 2а с участием 98 пациентов лечение ретатрутидом в течение всего 24 нед. привело к среднему относительному изменению содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем: $-42,9\%$ (1 мг), $-57,0\%$ (4 мг), $-81,4\%$ (8 мг), $-82,4\%$ (12 мг) и $+0,3\%$ в группе плацебо (все значения $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Нормализация содержания жира в печени ($<5\%$ жира в печени по протонной плотности жировой фракции) наблюдалась у 27% пациентов в группах лечения 1 мг, 52% в группах лечения 4 мг, 79% в группах лечения 8 мг и 86% в группах лечения 12 мг по сравнению с 0% в группе плацебо [109].

¹ Essentiale® SmPC, Sanofi, 2023.

Агонисты бета-рецепторов тиреоидных рецепторов (THR-β)

Активация рецептора тиреоидного гормона-β (thyroid hormone receptor beta, THR-β) в печени улучшает уровни циркулирующих липидов за счет модуляции метаболизма печеночных липидов, и этот сигнальный путь был определен как многообещающая цель для лечения МАЖБП и гиперхолестеринемии [110]. Клиническое исследование фазы 3 агониста THR-β резметиром у 966 пациентов показало разрешение МАСГ без ухудшения фиброза у 25,9 и 29,9% пациентов, получавших 80 или 100 мг соответственно, по сравнению с 9,7% участников в группе плацебо. Улучшение фиброза по крайней мере на одну стадию без ухудшения индекса активности МАЖБП наблюдалось у 24,2 и 25,9% в группах 80 мг и 100 мг по сравнению с 14,2% в группе плацебо. Различий в массе тела, уровне HbA1c или ИР между группами резметиром и плацебо не наблюдалось [111]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило резметиром для лечения взрослых с нецирротической МАЖБП с умеренным или выраженным фиброзом печени в сочетании с диетой и физическими упражнениями².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МАЖБП представляет собой глобальную медико-социальную проблему, тесно связанную с эпидемиями ожирения и СД2. Распространенность заболевания продолжает неуклонно расти, а его последствия включают не только прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и ГЦК, но и значительное повышение риска ССЗ, ХБП и внепеченочных злокачественных новообразований.

² US Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. March 14, 2024. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>.

Современная стратегия ведения пациентов с МАЖБП требует комплексного подхода, основанного на своевременной диагностике, стратификации риска и персонализированной терапии. Ключевое значение имеют неинвазивные методы диагностики (такие как FIB-4, эластография), позволяющие выявить пациентов с высоким риском фиброза и неблагоприятных исходов.

Краеугольным камнем терапии остается модификация образа жизни, включающая гипокалорийную диету (в частности, средиземноморскую) и регулярную физическую активность, которые способствуют снижению веса и улучшению гистологических параметров печени. Однако достижение устойчивых результатов только за счет коррекции образа жизни часто оказывается затруднительным, что диктует необходимость применения фармакотерапии.

Среди перспективных направлений медикаментозного лечения – препараты, воздействующие на ключевые звенья патогенеза МАЖБП: ИР, липотоксичность и воспаление. Доказанной эффективностью обладают агонисты рецепторов ГПП-1 (семаглутид, лираглутид), двойные агонисты ГИП/ГПП-1 (тирзепатид), агонисты THR-β (резметиром). В качестве поддерживающей гепатопротекторной терапии важное значение имеют ЭФЛ, которые демонстрируют способность уменьшать стеатоз и улучшать функциональное состояние печени, особенно в комбинации с базовой терапией, например, с метформином.

Таким образом, современная тактика лечения МАЖБП эволюционирует в сторону многокомпонентного подхода, сочетающего нефармакологические методы с растущим арсеналом лекарственных средств, направленных на различные мишени. Дальнейшие исследования и клиническая практика будут способствовать оптимизации выбора терапии для улучшения отдаленных прогнозов у пациентов с МАЖБП.

Поступила / Received 30.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2025
Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, Graziani A et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5640. <https://doi.org/10.3390/ijms25115640>.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
- Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):284–296. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1).
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratzliff V, Bugianesi E, Francque S et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
- Lonardo A, Zheng MH, Eslam M. MASLD vs. MAFLD. A narrative review. *Explor Dig Dis*. 2025;4:100586. <https://doi.org/10.37349/edd.2025.100586>.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–1419. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8).
- Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019;70(6):1913–1927. <https://doi.org/10.1002/hep.30664>.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
- Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owringi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):1999–2010.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006>.
- Bixby H, Benthall J, Zhou B, Di Cesare M, Paciorek CJ, Bennett JE et al. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569(7755):260–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>.
- Younossi ZM, Henry L, Isaacs S, Cusi K. Identification of High-Risk Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Endocrinology Clinics. *Endocr Pract*. 2023;29(11):912–918. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.012>.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559–1569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029349>.
16. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, Amangurbanova M, Bettencourt R, Truong E et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(9):829–836. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00157-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00157-7).
 17. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.
 18. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(5):1389–1397. <https://doi.org/10.1002/hep.25539>.
 19. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab*. 2012;15(5):623–634. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.007>.
 20. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510(7503):84–91. <https://doi.org/10.1038/nature13478>.
 21. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>.
 22. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020;9(8):2648. <https://doi.org/10.3390/jcm9082648>.
 23. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, Sun K, Sharma AX, Pearson MJ et al. Targeted Induction of Ceramide Degradation Leads to Improved Systemic Metabolism and Reduced Hepatic Steatosis. *Cell Metab*. 2015;22(2):266–278. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.007>.
 24. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriás G et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015;6(39):41479–41496. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6286>.
 25. García-Ruiz C, Colell A, Mari M, Morales A, Fernández-Checa JC. Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J Biol Chem*. 1997;272(17):11369–11377. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.17.11369>.
 26. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, Zhao J. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell Metab*. 2024;36(5):947–968. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.04.006>.
 27. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
 28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.
 29. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal NH, Lai M. Fibrosis-4 Index as an Independent Predictor of Mortality and Liver-Related Outcomes in NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;6(4):765–779. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>.
 30. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>.
 31. Petzold G. Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. *J Clin Med*. 2022;11(15):4581. <https://doi.org/10.3390/jcm11154581>.
 32. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053–6062. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>.
 33. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Gualler E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>.
 34. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236–7251. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7236>.
 35. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–462. <https://doi.org/10.1002/hep.23312>.
 36. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol*. 2022;76(6):1362–1378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.026>.
 37. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277–4289. <https://doi.org/10.7150/thno.40249>.
 38. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(4):770–785. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.044>.
 39. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>.
 40. Andersson A, Kelly M, Imajo K, Nakajima A, Fallowfield JA, Hirschfield G et al. Clinical Utility of Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Identifying Nonalcoholic Steatohepatitis Patients at High Risk of Progression: A Multicenter Pooled Data and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2451–2461.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.041>.
 41. Pavlides M, Banerjee R, Sellwood J, Kelly CJ, Robson MD, Booth JC et al. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.009>.
 42. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0263931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263931>.
 43. Koutoukidis DA, Koshari C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;115:154455. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154455>.
 44. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, Anstee QM. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(9):1913–1931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.037>.
 45. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
 46. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571–585.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.007>.
 47. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225–234. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723751>.
 48. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(11):2085–2095. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>.
 49. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470–1478. <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>.
 50. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71(2):379–388. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013>.
 51. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(11):708–722. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00800-4>.
 52. He K, Li Y, Guo X, Zhong L, Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2020;124(1):1–13. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000914>.
 53. Peng X, Li J, Zhao H, Lai J, Lin J, Tang S. Lifestyle as well as metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review of evidence from observational studies and randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01015-5>.
 54. Liu Z, Huang H, Zeng Y, Chen Y, Xu C. Association between ultra-processed foods consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based analysis of NHANES 2011–2018. *Br J Nutr*. 2023;130(6):996–1004. <https://doi.org/10.1017/S0007114522003956>.
 55. Baker CJ, Martinez-Huenchullan SF, D'Souza M, Xu Y, Li M, Bi Y et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2021;13(1):63–77. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13086>.
 56. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margán A, Montaña-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-

- stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2018;24(1):122–139. <https://doi.org/10.1002/lt.24958>.
57. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Soliman GS. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine.* 2019;98(12):e14918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014918>.
 58. Kim D, Murag S, Cholaneril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(6):1240–1247.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.023>.
 59. Chun HS, Lee M, Lee HA, Oh SY, Baek HJ, Moon JW et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(2):358–369.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.043>.
 60. Henry A, Paik JM, Austin P, Eberly KE, Golabi P, Younossi I et al. Vigorous physical activity provides protection against all-cause deaths among adults patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):709–722. <https://doi.org/10.1111/apt.17308>.
 61. DiJoseph K, Thorp A, Harrington A, Schmitz KH, Chinchilli VM, Stine JG. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(3):1051–1059. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07601-w>.
 62. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatal Commun.* 2023;7(4):e0108. <https://doi.org/10.1097/HCP.0000000000000108>.
 63. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
 64. Di Ciaula A, Portincasa P. Contrasting obesity: is something missing here? *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):265–269. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03559-x>.
 65. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
 66. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1176–1184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>.
 67. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
 68. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–2307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
 69. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).
 70. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>.
 71. Staels B, Butruille L, Francque S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors. *J Hepatol.* 2023;79(5):1302–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.004>.
 72. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>.
 73. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
 74. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
 75. Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, Белова МК, Титова ВВ. Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(3):41–47. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-14>.
 - Demidova TYu, Izmailova MYa, Belova KM, Titova VV. New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-14>.
 76. Bao J, Zhao Y, Xu X, Ling S. Advances in the Use of Metformin for Liver Disease. *Curr Med Chem.* 2025;32(18):3591–3605. <https://doi.org/10.2174/0109298673274268231215110330>.
 77. Portincasa P, Khalil M, Graziani A, Frühbeck G, Baffy G, Garruti G et al. Gut microbes in metabolic disturbances. Promising role for therapeutic manipulations? *Eur J Intern Med.* 2024;119:13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.10.002>.
 78. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1(1):57–64. <https://doi.org/10.3892/br.2012.18>.
 79. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2036–2041. <https://doi.org/10.2337/dc15-2688>.
 80. Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, Скуридина ДВ. Экстрагликемические эффекты ингибиторов H1LT2 и влияние на HАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(3):62–68. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-17>.
 - Demidova TYu, Izmailova MYa, Skuridina DV. Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(3):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-17>.
 81. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1924–1940. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33666>.
 82. Zachou M, Flevari P, Nasiri-Ansari N, Varytimidis C, Kalaitzakis E, Kassi E et al. The role of anti-diabetic drugs in NAFLD. Have we found the Holy Grail? A narrative review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(1):127–150. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03586-1>.
 83. Sun L, Deng C, Gu Y, He Y, Yang L, Shi J. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(4):101876. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101876>.
 84. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(4):367–378. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00261-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00261-2).
 85. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2024;184(4):375–383. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8029>.
 86. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213–223. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.008>.
 87. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
 88. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
 89. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):511–522. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7).
 90. Newsome P, Sanyal A, Kliers I, Østergaard L-H, Long MT, Kjær MS et al. Phase 3 ESSENCE trial: semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). In: American Association for the Study of Liver Diseases. *The Liver Meeting. San Diego, California, November 15–19, 2024.* Abstract 5018. Available at: https://www.natap.org/2024/AASLD/AASLD_30.htm.
 91. Campbell JE, Müller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab.* 2023;35(9):1519–1529. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.010>.
 92. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>.

93. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
94. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>.
95. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
96. Ozel Coskun BD, Yucsoy M, Gursoy S, Baskol M, Yurci A, Yagbasan A et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142–149. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000264>.
97. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4):696–705. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0004](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0004).
98. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, Guo H. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):537–545. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>.
99. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, Chalasani N. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020;71(2):495–509. <https://doi.org/10.1002/hep.30368>.
100. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1081–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.21763>.
101. Ooi GJ, Meikle PJ, Huynh K, Earnest A, Roberts SK, Kemp W et al. Hepatic lipidomic remodeling in severe obesity manifests with steatosis and does not evolve with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021;75(3):524–535. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.013>.
102. Dajani AI, Abuhammour A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect.* 2021;37:249–264. <https://doi.org/10.1007/S40267-021-00838-X>.
103. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):643–659. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70576-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70576-x).
104. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S96362>.
105. Varganova DL, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Gluud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(4):CD013301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013301>.
106. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. 1366 beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol.* 2013;58(Suppl. 1):S549. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(13\)61365-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(13)61365-3).
107. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostin KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000341. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341>.
108. Zhou XD, Lonardo A, Pan CQ, Shapiro MD, Zheng MH. Clinical features and long-term outcomes of patients diagnosed with MASLD, MAFLD, or both. *J Hepatol.* 2024;81(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.039>.
109. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2037–2048. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03018-2>.
110. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid.* 2019;29(9):1173–1191. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0664>.
111. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
 Написание текста – Т.Ю. Демидова
 Сбор и обработка материала – Т.Ю. Демидова
 Обзор литературы – В.В. Титова
 Анализ материала – А.Н. Левицкая
 Статистическая обработка – М.А. Гёзаян
 Редактирование – В.В. Титова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
 Text development – Tatiana Yu. Demidova
 Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova
 Literature review – Victoria V. Titova
 Material analysis – Anastasiya N. Levitskaya
 Statistical processing – Mary A. Gyzalyan
 Editing – Victoria V. Titova
 Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Титова Виктория Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; meteora-vica@mail.ru
Левицкая Анастасия Николаевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; levitskaya.anastasiya@internet.ru
Гёзаян Мэри Артуровна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; marygyzalyan26@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Victoria V. Titova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; meteora-vica@mail.ru
Anastasiya N. Levitskaya, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; levitskaya.anastasiya@internet.ru
Mary A. Gyzalyan, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; marygyzalyan26@gmail.com

Низкоуглеводные диеты при сахарном диабете 2-го типа: описание клинического случая и краткий обзор литературы

Н.В. Худякова^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, Ю.С. Худяков², И.Ю. Пчелин³, С. Стоянович¹, Д. Радоичич¹, Н.Ю. Семиголовский³, С.О. Мазуренко³, В.В. Смирнов⁴

¹ College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 21000, Республика Сербия, Нови Сад, ул. Цвечарска, д. 2

² PR “Natural Intelligence”; 36210, Республика Сербия, Врнячка Баня, ул. Липовачка, д. 9г

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Несмотря на обилие групп сахароснижающих препаратов, инвалидизация и смертность от осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД2) ежегодно увеличивается. В связи с этим требуются новые эффективные подходы ведения пациентов с СД2. Одним из таких подходов считается диетотерапия. Диета признана наиважнейшим компонентом лечения СД2 всеми авторитетными организациями. До открытия инсулина диеты с ограничением углеводов широко использовались при СД2, но в последнее время в ведущих публикациях можно видеть, что требуется коррекция питания с ограничением углеводов без четких указаний до каких пределов, а основной акцент сделан на медикаментозную коррекцию. Анализ литературных данных подтверждает положительный эффект применения низкоуглеводных диет (НУД) на снижение массы тела, улучшение гликемического профиля при СД2, снижение количества и доз сахароснижающих препаратов, но остается вопрос относительно того, какую диету выбрать в конкретной ситуации, какая из них даст максимальный результат и при этом будет безопасной в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Исследования по этому вопросу проведены, однако их результаты противоречивы. До настоящего момента нет единого мнения о том, какая из НУД будет оптимальным решением при СД2. В статье описан клинический случай четырехмесячного применения НУД со средним потреблением углеводов и ее влияние на вес, метаболические показатели и сахароснижающую терапию у пациентки с длительным стажем СД2, коррегируемого инсулинотерапией в течение 10 последних лет. Данный вариант питания в сочетании с высокой приверженностью пациентки к диете привели к снижению веса на 11 кг, улучшению показателей углеводного обмена и отмене инсулинотерапии, а также помогли нормализовать артериальное давление без применения гипотензивных препаратов и улучшить почечную функцию.

Ключевые слова: кетогенная диета, низкоуглеводная диета со средним потреблением углеводов, сахароснижающая терапия, метаболические показатели, вес

Для цитирования: Худякова НВ, Худяков ЮС, Пчелин ИЮ, Стоянович С, Радоичич Д, Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Смирнов ВВ. Низкоуглеводные диеты при сахарном диабете 2-го типа: описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Медицинский совет*. 2025;19(16):251–258. <https://doi.org/10.21518/ms2025-458>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Low-carbohydrate diets in diabetes mellitus: A clinical case report and a brief literature review

Natalia V. Khudyakova^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, Iurii S. Khudiakov², Ivan Yu. Pchelin³, Srdjan Stojanovich¹, Danijela Radoičić¹, Nikita Yu. Semigolovskii³, Sergey O. Mazurenko⁴, Viktor V. Smirnov⁴

¹ College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 2, Cvječarska St., Novi Sad, 21000, Republic of Serbia

² PR “Natural Intelligence”; 9g, Lipovacka St., Vrnjачка Banja, 36210, Republic of Serbia

³ St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

⁴ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Despite the numerous groups of hypoglycaemic drugs available, disability and mortality from complications of diabetes mellitus (DM) are increasing every year. This requires new effective approaches to the management of patients with DM. One of these approaches is diet therapy. Diet is considered the most important component of DM treatment by all authoritative organisations. Before the discovery of insulin, carbohydrate-restricted diets were widely used for DM, but recently, leading publications

have reported that dietary correction with carbohydrate restriction is required without clear guidelines on the extent of such restriction, and the focus is mainly on drug treatment. Analysis of the literature confirms the positive effect of low-carbohydrate diets (LCD) on weight loss, improvement of the glycaemic profile in DM, and reducing the number and doses of hypoglycaemic drugs, but it remains unclear which diet to choose in a certain situation, which one will give the best results and be safe in the short and long term. Studies on this issue have been conducted, but their results are contradictory. To date, there is no consensus on which LCD diet is the optimal solution for DM. The article describes a clinical case of four months treatment of LCD with moderate carbohydrate intake and its effect on weight, metabolic parameters, and hypoglycaemic therapy in a patient with long-term DM, corrected with insulin therapy for the last 10 years. This diet, combined with the patient's high compliance, led to an 11-kilogram weight loss, improved carbohydrate metabolism and withdrawal from insulin therapy, as well as helped normalise blood pressure without the treatment of antihypertensive drugs and improved kidney function.

Keywords: ketogenic diet, low-carbohydrate diet with moderate carbohydrate intake, hypoglycaemic therapy, metabolic parameters, weight

For citation: Khudyakova NV, Khudiakov, IuS, Pchelin IYu, Stojanovich S, Radoičić D, Semigolovskii NYu, Mazurenko SO, Smirnov VV. Low-carbohydrate diets in diabetes mellitus: A clinical case report and a brief literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):251–258. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-458>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является важной медико-социальной проблемой. Расходы на борьбу с СД2 и его осложнениями в развитых странах составляют достаточно большую часть бюджета, но, несмотря на это, показатель новых выявленных случаев СД2 и смертность от него ежегодно увеличивается. На сегодняшний день в мире насчитывается около 537 млн человек с СД2. По прогнозам ученых, ожидается дальнейший рост распространенности заболеваемости СД2 до 643 млн к 2030 г. и до 783 млн – к 2045 г. [1]. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в 2021 г. от СД2 умерло около 6,7 млн человек, что означает, что каждые 5 сек в мире умирает один пациент, у которого был установлен этот диагноз. В связи с этим обстоятельством рассматриваются новые эффективные подходы ведения пациентов с СД2 [1–5]. При этом современные научные исследования указывают на то, что достижение хорошей компенсации обменных процессов, а соответственно, предотвращение формирования и прогрессирования осложнений СД2 возможно благодаря правильно подобранному питанию. При этом грамотная коррекция пищевой тарелки пациента помогает как в профилактике развития СД2, так и в достижении качественной длительной компенсации заболевания вне зависимости от наличия и варианта сахароснижающей терапии при установленном диагнозе [1–3]. Также особое внимание заслуживает тот факт, что число больных СД2, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает и уже давно превысило количество больных СД 1-го типа. По данным Британского проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), через 10 лет после постановки диагноза «СД2» для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля инсулинотерапия требуется большинству пациентов [6]. При этом большая часть этих больных часто не знает, как они должны питаться при СД2, или не готовы менять свои пищевые пристрастия. Но в любом случае врач должен объяснить роль питания в достижении компенсации СД2 и подобрать максимально эффективное лечение, включая диетические направления,

а пациент должен знать все возможные варианты терапии своего заболевания. Выбор необходимой диеты и длительность ее применения определяет врач, а решение, выполнять или нет рекомендации врача, остается за пациентом. Без грамотного подбора диеты при СД2 или же в случае ее несоблюдения врач вынужден рассматривать стратегию усиления сахароснижающей терапии и в конечном итоге инициацию инсулинотерапии [1, 2, 6]. Проблема также заключается в том, что ряд лекарственных средств, используемых для достижения нормогликемии, включая препараты, увеличивающие продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы и инсулинотерапию, способствуют дальнейшему набору массы тела, что является критичным для пациентов с СД2, поскольку в 90% случаев они изначально имеют лишний вес [1, 3, 7]. Таким образом, формируется следующий порочный круг: несоответствующее питание → лишний вес и инсулинорезистентность → постановка диагноза «СД2» → назначение препаратов, в т. ч. повышающих уровень инсулина, → повышение аппетита → дальнейший рост веса → декомпенсация СД2 → усиление сахароснижающей терапии → дальнейший рост веса → осложнения, инвалидизация и смертность от СД2. Данные этапы возможны с небольшими поправками в виде назначения биоглицидов и/или агонистов глюкагоноподобного пептида-1, способствующих временному снижению массы тела, но не предотвращающих прогрессирование СД2 при отсутствии диеты, их проходят все пациенты, умершие от осложнений СД2. При этом прохождение каждого этапа ускоряется и усугубляется неподходящим питанием. Грамотно подобранная диета является самым дешевым и действенным вариантом профилактики развития СД2, лечения этого заболевания, а также методом сокращения количества принимаемых препаратов [7–10].

Авторитетными организациями, занимающимися проблемой СД2, предлагаются отдельные диетические рекомендации, но при этом единого мнения, какая диета будет наиболее оптимальной и безопасной при этом заболевании, нет [11]. До открытия инсулина диеты с ограничением углеводов широко использовались в лечении СД2, но в последнее время в ведущих публикациях можно видеть, что требуется коррекция питания с ограничением углеводов

без четких указаний до каких пределов, а основной акцент сделан на медикаментозную коррекцию [12]. Вероятно, поэтому врач не понимает, какой конкретно вариант диеты он должен предложить пациенту, а пациент пищевые ограничения трактует по своему усмотрению и рассчитывает на «волшебную таблетку», временно устраняющую гипергликемию, позволяющую ему в течение некоторого времени продолжить жить в прежнем, удобном для него режиме, и не полагается на эффект диеты, которая, по сути, является единственным патогенетическим, а не симптоматическим лечением при СД2.

НИЗКОУГЛЕВОДНЫЕ ДИЕТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Диеты с ограничением углеводов в научной литературе описываются по-разному, но обычно рассматриваются три варианта:

- 1) 20–50 г/день углеводов или менее 10% от рациона 2000 ккал/день, что, как правило, индуцирует кетоз (кетогенная диета);
- 2) менее 130 г/день углеводов или менее 26% от рациона 2000 ккал/день (низкоуглеводная диета, богатая жирами);
- 3) менее 45% углеводов от рациона в 2000 ккал/день (диета со средним потреблением углеводов) [1, 13].

При этом диета признана наиважнейшим компонентом лечения СД2 всеми авторитетными организациями [14], но остается неясность относительно того, какую диету выбрать [15] в конкретной ситуации, какая из них даст максимальный результат и при этом будет безопасной в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Кетогенная диета

На сегодняшний день влияние диет с ограничением углеводов и возможность их применения при СД2 активно изучаются. Однако наиболее обсуждаемой и популярной из них является кетогенная диета (КД) в связи с ее быстрым эффектом снижения веса при СД2, улучшением метаболических профилей, но вопрос ее безопасности в долгосрочной перспективе все еще остается открытым. КД – это диета с очень низким количеством углеводов (<50 г/день или <10% энергетической ценности), сочетаемая с высоким содержанием жиров (>75% от общей энергетической ценности) и стандартным количеством белка, вызывающая у пациентов кетоз [1, 2, 13]. У здорового человека при традиционном питании углеводы, поступающие с пищей, перерабатываются в глюкозу, которая обеспечивает энергетическое питание и функционирование центральной нервной системы. Посредством КД в рационе присутствует малое количество углеводов, поэтому печень компенсаторно, стремясь обеспечить организм энергетическим питанием в качестве альтернативы глюкозе, начинает интенсивно преобразовывать жир в жирные кислоты, затем в кетоновые тела – ацетоацетат, бета-оксibuтират, ацетон (кетогенез). В результате формируется состояние кетоза – повышенный уровень кетоновых тел в крови, затем их утилизация в митохондриях периферических тканей и центральной нервной системе (кетолизис).

В нормальных условиях концентрация кетоновых тел очень низка (<0,3 ммоль/л) по сравнению с глюкозой (примерно 4 ммоль/л). Поскольку глюкоза и кетоновые тела имеют аналогичную константу Михаэлиса – Ментен для транспорта глюкозы в мозг, то при достижении концентрации кетоновых тел около 4 ммоль/л начинается их использование в качестве источника энергии в центральной нервной системе и других тканях [16]. При этом гликемия остается в пределах физиологической нормы. Во время физиологического кетоза кетонемия достигает максимального уровня 7–8 ммоль/л без изменения pH крови [13, 17].

КД в 1920 г. первоначально была предложена в качестве варианта лечения лекарственно-резистентной эпилепсии. Во всем мире ее применение клинически обосновано и рекомендовано именно у этих пациентов [18]. Однако Ассоциация диетологов Италии (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) [19] расширила возможности применения КД, предложив ее использование при следующих состояниях:

- при наличии морбидного ожирения и/или ожирения с множественными осложнениями (СД2, дислипидемия, гипертония, синдром обструктивного апноэ во сне, тяжелая артропатия);
- в предоперационном периоде перед бариатрической операцией;
- пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающимся в быстрой потере веса;
- при детском ожирении, связанном с эпилепсией и/или высоким уровнем инсулинорезистентности, и/или сопутствующих заболеваний, не поддающихся другим методам коррекции;
- при неалкогольной жировой болезни печени;
- при лекарственной эпилепсии, синдроме Леннокса – Гасто, миоклоникоастатической эпилепсии, дефиците переносчика глюкозы типа 1, дефиците пируватдегидрогеназного комплекса, дефиците фосфофруктокиназы.

Ряд авторов относят к показаниям для КД также наличие синдрома поликистозных яичников, врожденного гиперинсулинизма, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, мигрени, нарколепсии, депрессии, аутизма, травмы и ишемии, рака/злокачественных новообразований [20]. Но недавно Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association) разрешила использование КД в качестве возможного терапевтического варианта для лечения пациентов с СД2 [21].

Кетогенная диета всегда связана с развитием кетоза, в связи с чем это может приводить к осложнениям и ограничениям ее применения. На сегодняшний день противопоказаниями к назначению кетодиеты являются:

- СД 1-го типа, LADA;
- СД 2-го типа с потребностью в инсулине или на фоне терапии ингибиторами котранспортера натрия/глюкозы-2 (SGLT2) (риск эугликемического диабетического кетоацидоза);
- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность и хроническая болезнь почек средней и тяжелой степени (ХБП);

- сердечная недостаточность (NYHA III–IV) и нарушения сердечного ритма;
- нестабильная стенокардия, недавний инсульт или инфаркт миокарда (<12 мес.);
- дыхательная недостаточность;
- наличие психических расстройств;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами;
- редкие заболевания: порфирия, дефицит карнитина, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы, дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы, нарушения β -окисления митохондриальных жирных кислот, дефицит пируваткарбоксилазы;
- в течение 48 ч до плановой операции и в периоперационный период;
- также КД не рекомендуется назначать детям и подросткам (кроме случаев применения КД в комплексном лечении неврологических заболеваний), при беременности и лактации [1].

Еще одним нюансом, который необходимо учитывать, является переносимость КД пациентами. Анализ литературных данных показал, что в среднем до конца исследования оставалась лишь половина пациентов [1, 13]. Соблюдение КД может сопровождаться следующими негативными эффектами: диарея, обстипация, тошнота, рвота, метеоризм, ухудшение течения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения менструального цикла, метаболический ацидоз, боли в животе, ухудшение показателей липидного профиля [1].

Низкоуглеводные некетогенные диеты

В связи с побочными эффектами, низкой приверженностью пациентов к КД и с широким списком противопоказаний к КД сегодня при СД2 также активно рассматриваются альтернативные варианты диет с меньшим ограничением углеводов, которые не сопровождаются развитием кетоза. К ним относятся низкоуглеводная диета (НУД), богатая жирами, и диета со средним потреблением углеводов. При таких вариантах питания количества углеводов в рационе достаточно для предотвращения кетоза, поэтому они рассматриваются как низкоуглеводные некетогенные [17].

Некетогенные низкоуглеводные диеты предполагают употребление некрахмалистых овощей с низким гликемическим индексом, растительных и животных жиров, продуктов, богатых белком, таких как мясо, птица, рыба, морепродукты, яйца, сыр, тофу, темпе, орехи. Исключаются все продукты с высоким гликемическим и инсулиновым индексами, т. е. крахмалистые и сладкие продукты, такие как макароны, рис, картофель, хлеб, кус-кус, ячмень, полента, сахар, сладости и т. д. Главные различия некетогенных низкоуглеводных диет заключаются в количестве потребления разрешенных углеводов и жиров. Низкоуглеводная диета, богатая жирами (low-carbohydrate, high-fat (LCHF)), это диета, при которой количество углеводов составляет 10–26% (более 50, но менее 130 г/сут), количество жиров – 25–45%, а белков – 10–30% от суточного рациона. Диета со средним потреблением углеводов включает 26–44% углеводов (100–170 г/сут), 25–35% жиров, 10–30% белков [1, 13, 17].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НИЗКОУГЛЕВОДНЫХ ДИЕТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Многие исследователи сравнивают КД с низкокалорийными диетами с более высоким содержанием углеводов и подтверждают, что при КД отмечается достоверно большее снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [1]. Метаанализ 9 исследований показал значительную потерю веса при СД2 на низкоуглеводной некетогенной диете (менее 130 г углеводов в день) по сравнению с низкожировым питанием в течение 12 мес. Однако в течение первых 6 мес. наблюдалось большее снижение веса, но затем к 12 мес. статистически значимых различий не наблюдалось, что исследователи связывают со снижением приверженности к диете с течением времени [2, 22, 23]. И лишь немногие работы сопоставляют очень низкоуглеводную диету с менее строгими диетами с ограничением углеводов. Согласно данным исследований, нет убедительных различий, что КД среди низкоуглеводных диет имеет преимущества. В 2006 г. C.S. Johnston et al. подтвердили одинаковую эффективность в снижении веса и инсулинорезистентности у 20 взрослых при использовании КД и диеты со средним потреблением углеводов в течение 6 нед. [24]. Кроме того, умеренное ограничение углеводов может легче переноситься пациентом и, следовательно, может быть более эффективным, чем более строгие ограничения углеводов. К таким выводам пришли C. Harvey et al. в 2019 г. [7]. Также этими исследователями было показано сопоставимое снижение веса и объема талии при применении КД и некетогенных низкоуглеводных диет. Однако уровень триглицеридов был ниже, а ЛПВП выше именно в группе, в которой пациенты получали КД. НУД показали увеличение уровня ЛПВП в сыворотке крови и снижение уровня триглицеридов натощак по сравнению с низкожировыми диетами [2, 21, 25, 26]. В анализе девяти исследований диетических моделей, в каждой из которых использовалась НУД с количеством углеводов менее 130 г в сутки в течение от 3 мес. до 2 лет, были отмечены вышеуказанные изменения липидного профиля [27]. В метаанализе E. Fechner et al. сравнивались эффекты низкоуглеводных диет (некетогенные и кетогенная) на метаболические маркеры. Авторы обнаружили, что степень ограничения углеводов была пропорциональна снижению уровня триглицеридов [28]. Все НУД при СД2 показали улучшение метаболических показателей (уровня гликемии, гликированного гемоглобина), уменьшение количества сахароснижающих препаратов, их дозировок вплоть до их отмены [7–10]. В двух метаанализах, опубликованных в 2018 и 2019 гг., были изучены данные наблюдения 2 412 и 2 132 участников соответственно, которые придерживались диет с очень низким (<50 г в сутки) и низким содержанием углеводов (50–130 г в сутки) в течение 6 мес., и которые продемонстрировали значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела [29, 30]. Через 10 нед. использования КД у 26,2%

($n = 195$) без сопутствующей терапии сахароснижающими препаратами наблюдалась нормализация показателей гликемии, у 40,4% ($n = 289$) терапия была редуцирована [31]. Почти половина участников потеряли не менее 5% своего веса, а у пациентов с исходным уровнем гликированного гемоглобина $\geq 7,5\%$ наблюдалось его снижение с 9,2 до 7,1% ($p < 0,001$). Однако эти данные относились только к 52% пациентов, завершивших исследование. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [32, 33].

Ряд работ также указывает на преимущество КД, связанное со снижением аппетита, возникающим на фоне ее применения, по сравнению с некетогенными низкоуглеводными диетами [34]. Считается, что снижение веса при КД в т. ч. обусловлено кетозом, вызывающим снижение аппетита [35]. Однако результаты клинических испытаний, изучающих влияние КД на аппетит, противоречивы. Ряд авторов считает, что результат применения КД у пациентов с избыточным весом может зависеть от секреции инсулина на старте протокола [36]. Другие авторы заявляют о том, что снижение аппетита на кетодиете связано с тем, что пациент при таком питании получает достаточное количество белков и жиров с пищей и ему не нужно строго ограничивать калории [17]. Другие исследователи отметили лучшее снижение веса на старте КД, но отсроченные результаты не показали лучшего снижения веса по сравнению с другими диетами [7]. Открытым остается и важнейший вопрос о снижении чувствительности к инсулину и формировании нарушения толерантности к глюкозе на фоне длительного соблюдения КД [36]. Проведенные исследования *in vivo* также продемонстрировали разные, а иногда и противоречивые результаты. В работе T. Yamazaki et al. в моделях на мышах было получено, что на фоне КД в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста через месяц КД регистрировались высокие показатели гликемии, а также фосфорилированного AS-160 (Akt-субстрат 160 кДа) в печени, известного как ключевой медиатор чувствительности к инсулину [37]. Исследование J. Ellenbroek, проведенное *in vivo*, также подтвердило уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы на фоне стеатоза печени через 22 нед. использования КД [38]. Работа, опубликованная в The Journal of Physiology, показала, что КТ у лабораторных животных может повышать риск возникновения СД2 за счет формирования выраженной печеночной инсулинорезистентности [39]. В связи с вышеуказанными фактами необходимы дальнейшие исследования для уточнения диабетогенных эффектов КД.

На сегодняшний день ассоциации диетологов и эндокринологов Канады, Австралии и Великобритании рассматривают возможность применения КД длительностью не более 3 мес. под обязательным наблюдением лечащего врача [40]. В отношении некетогенных низкоуглеводных диет таких ограничений в настоящее время нет, однако и рекомендаций для их длительного применения также нет. Кроме того, есть некоторые особенности применения сахароснижающих препаратов при низкоуглеводном рационе питания. Применение ингибиторов SGLT-2 при

СД2 при выборе КД является абсолютным противопоказанием в связи с тем, что данное сочетание может привести к развитию диабетического кетоацидоза [41]. Дозы инсулинов, препаратов класса сульфонилмочевины и глинидов при низкоуглеводных диетах следует постепенно снижать под контролем лабораторных показателей. Прием бигуанидов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 при КТ следует отменить. При некетогенных низкоуглеводных диетах требуется наблюдение и по необходимости снижение доз или отмена этих препаратов [1, 3].

Анализ многочисленных литературных данных подтверждает положительный эффект применения НУД на снижение массы тела и улучшение гликемического профиля при наличии СД2. Однако практически все научные работы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения безопасности длительного применения низкоуглеводного питания, необходимость индивидуального подхода при снижении потребления углеводов, своевременной коррекции сахароснижающей терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приведем собственное клиническое наблюдение. Пациентка 70 лет. Рост – 162 см, вес – 80 кг, ИМТ – 30,5. Стаж диабета – 20 лет, 10 последних лет на инсулинотерапии (дегludeк – 26 единиц и аспарт – 6 единиц на обед) и приеме метформина 2000 мг в сутки. Основными жалобами были лишний вес, который пациентка набрала после инициации инсулинотерапии (+10 кг), постоянное чувство голода, которое постоянно заедает, слабость, головокружение, невозможность спать по ночам из-за судорог в ногах. При этом измерения уровня глюкозы в крови при помощи домашнего глюкометра показывали удовлетворительные цифры гликемии: натощак – до 7,0 ммоль/л, после еды – до 9,0, изредка – до 11 ммоль/л. Но показатели гликированного гемоглобина указывали на отсутствие компенсации СД2: 7,6–7,8% в течение последних лет.

Гипогликемических состояний, зафиксированных глюкометром, со слов пациентки или лабораторно по данным медицинской документации не выявлялось. Однако при тщательном расспросе пациентка сказала, что периодически отмечались эпизоды ухудшения самочувствия, которые могли быть трактованы как клинические признаки гипогликемии (приступы слабости и острого голода, сопровождающиеся головокружениями и снижением внимания и концентрации).

Пациентка неоднократно обучалась в школах диабета и готовила себе блюда по журналам нутрициологов согласно рецептам, которые маркировались как разрешенные при СД. Пациентка в прошлом – врач-ветеринар с многолетним стажем работы в профессии, т. е. человек, который хорошо понимает последствия СД2, и старающийся максимально держать болезнь под контролем. Ранее хронических осложнений СД2 при изучении многолетней медицинской документации не выявлялось. Однако согласно данным анамнеза, осмотра, старым и новым клинико-лабораторно-инструментальным результатам была

диагностирована диабетическая полинейропатия нижних конечностей и нефропатия смешанного генеза (диабетическая и гипертензивная), ХБП 3а в связи со стабильным повышением креатинина и мочевины в крови и снижением СКФ в течение последних 2 лет до 58 мл/мин по СКД-EPI.

Также пациентка последние годы наблюдалась у кардиолога с диагнозом «Гипертоническая болезнь 2-й стадии. Артериальная гипертензия 2-й степени». Нормотензия на гипотензивной терапии. В связи с этим она принимала два гипотензивных препарата – телмисартан 80 мг 2 раза в день и бисопролол 5 мг 1 раз в день в течение последних лет. Пациентка была настроена на продуктивную работу, потому что беспокоилась за свое здоровье в связи с нарастанием количества жалоб и препаратов, которые не устраняли эти жалобы. Для пациентки был составлен план лечения, который включал индивидуальное меню с учетом всех обменных нарушений и хронических заболеваний, коррекцию диабетической полинейропатии.

Пациентке была предложена НУД со средним потреблением углеводов с обязательной поправкой на сниженную функцию почек (т. е. количество белка составило 0,8 г/кг/сут от идеальной массы тела). Пациентка строго следовала всем рекомендациям. В течение первой недели диетотерапии был отменен аспарт. Также постепенно были снижены дозы деглюдека, который к 4-й нед. лечения был полностью отменен. Время приема метформина было перенесено на вечерние часы, дозы остались без изменений. Проведена инфузионная терапия препаратами α -липоевой кислоты и витаминами группы В, на фоне применения которых полностью ушли ночные судороги в ногах, нормализовался сон. Также в течение первой недели были снижены дозировки гипотензивных препаратов в связи с эпизодами гипотензии (86/60 мм рт. ст.). К концу 2-й нед. диетотерапии телмисартан и бисопролол также были отменены под строгим контролем уровня АД.

В конце первого месяца диетической коррекции получила нормализацию фруктозамина в крови и уровня

глюкозы при контроле глюкометром, снижение уровня гликированного гемоглобина с 7,8 до 6,8%, нормализацию креатинина и мочевины в крови и повышение СКФ до 86 мл/мин по СКД-EPI. Вес снизился на 5 кг за первый месяц низкоуглеводной диеты за счет жирового компонента и задержки воды. Эпизодов повышения артериального давления после отмены гипотензивных препаратов не отмечалось. Также в течение первых 2 мес. диетотерапии пациентке оказывалась всесторонняя ежедневная поддержка врача-эндокринолога и психолога.

Через 3 мес. лечения после отмены инсулинотерапии уровень гликированного гемоглобина составил 6,5%. Уровень АД на чистом фоне без гипотензивной терапии – 90/60–125/80 мм рт. ст. Пациентка отметила, что на фоне данной диеты у нее стало больше энергии, ушли головокружения и ночные судороги в ногах, нарушающие сон, снизилось чувство голода, вес суммарно за 4 мес. снизился на 11 кг за счет жирового компонента и задержки воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты часто не придают большого значения значимости диеты в лечении СД2 и надеются лишь на эффект препаратов. Однако основой лечения должна быть грамотно подобранная диета, на которую подбирается соответствующее медикаментозное лечение. Описанный клинический случай демонстрирует высокую эффективность низкоуглеводной диеты со средним потреблением углеводов при СД2. Данный вариант питания в сочетании с высокой приверженностью пациентки к диете привели к снижению веса, улучшению показателей углеводного обмена и отмене инсулинотерапии, а также помогли нормализовать артериальное давление без применения гипотензивных препаратов и улучшить почечную функцию. 

Поступила / Received 04.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 01.10.2025

Принята в печать / Accepted 07.10.2025

Список литературы / References

1. Zaki HA, Iftikhar H, Bashir K, Gad H, Samir Fahmy A, Elmoheen A. Comparative Study Evaluating the Effectiveness Between Ketogenic and Low-Carbohydrate Diets on Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(5):e25528. <https://doi.org/10.7759/cureus.25528>.
2. Jing T, Zhang S, Bai M, Chen Z, Gao S, Li S, Zhang J. Effect of Dietary Approaches on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients*. 2023;15(14):3156. <https://doi.org/10.3390/nu15143156>.
3. Kumar NK, Merrill JD, Carlson S, German J, Yancy WS Jr. Adherence to Low-Carbohydrate Diets in Patients with Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:477–498. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S292742>.
4. Шишкин АН, Худякова НВ. Опыт применения магниферина при метаболическом синдроме. *Справочник врача общей практики*. 2019;(4):44–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ajlksb>. Shishkin AN, Khudyakova NV. The experience of Mangiferin in metabolic syndrome. *Journal of Family Medicine*. 2019;(4):44–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ajlksb>.
5. Худякова НВ, Худяков ЮС, Котрова АД, Шишкин АН, Варзин СА, Сеница А, Реджепова Л. Опыт применения энзимбиотика у пациентов с ожирением и дислипидемией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(12):111–119. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-111-119>. Khudyakova NV, Khudyakova YuS, Kotrova AD, Shishkin AN, Varzin SA, Sinita A, Rejepova L. Treatment experience enzymbiotic in patients with obesity and dyslipidemia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(12):111–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-111-119>.
6. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.281.21.2005>.
7. Harvey CDC, Schofield GM, Zinn C, Thornley SJ, Crofts C, Merien FLR. Low-carbohydrate diets differing in carbohydrate restriction improve cardio-metabolic and anthropometric markers in healthy adults: A randomised clinical trial. *PeerJ*. 2019;7:e6273. <https://doi.org/10.7717/peerj.6273>.
8. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505–516. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>.
9. Шишкин АН, Худякова НВ, Смирнов ВВ. Менопаузальный метаболический синдром. Современные представления. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;(2):17–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qitogv>. Shishkin AN, Khudyakova NV, Smirnov VV. Menopausal metabolic syndrome. Current views. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2013;(2):17–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qitogv>.
10. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2016-000354>.

11. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
12. Westman EC, Vernon MC. Has carbohydrate-restriction been forgotten as a treatment for diabetes mellitus? A perspective on the ACCORD study design. *Nutr Metab*. 2008;5:10. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-10>.
13. Иванникова ЕВ, Алташина МВ, Трошина ЕА. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):49–72. <https://doi.org/10.14341/probl12724>.
14. Ivannikova EV, Altashina MA, Troshina EA. The ketogenic diet: history, mechanism of action, indications and contraindications. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):49–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12724>.
15. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821–3842. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042>.
16. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>.
17. McCue MD. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2010;156(1):1–18. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.002>.
18. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low-Carbohydrate Diet. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725769>.
19. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl. 8):3–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>.
20. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, Savastano S, Colao A. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med*. 2019;17(1):356. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2104-z>.
21. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):157–170. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0352-x>.
22. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
23. Churuangsu C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*. 2022;65:14–36. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05577-2>.
24. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ*. 2021;372:m4743. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4743>.
25. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD, White A, Hutchins H, Sears B. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1055–1061. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1055>.
26. Zhou XY, Guo KH, Huang SF, Liu RK, Zeng CP. Ketogenic diet combined with intermittent fasting: an option for type 2 diabetes remission? *Nutr Rev*. 2025;83(2):e464–e470. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae014>.
27. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(2):300–331. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy096>.
28. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:124–131. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>.
29. Fechner E, Smeets ETHC, Schrauwen P, Mensink RP. The Effects of Different Degrees of Carbohydrate Restriction and Carbohydrate Replacement on Cardiometabolic Risk Markers in Humans—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(4):991. <https://doi.org/10.3390/nu12040991>.
30. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:239–252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>.
31. McArdle PD, Greenfield SM, Rilstone SK, Narendran P, Haque MS, Gill PS. Carbohydrate restriction for glycaemic control in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(3):335–348. <https://doi.org/10.1111/dme.13862>.
32. Saslow LR, Summers C, Aikens JE, Unwin DJ. Outcomes of a Digitally Delivered Low-Carbohydrate Type 2 Diabetes Self-Management Program: 1-Year Results of a Single-Arm Longitudinal Study. *JMIR Diabetes*. 2018;3(3):e12. <https://doi.org/10.2196/diabetes.9333>.
33. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):858–871. <https://doi.org/10.1111/dom.13164>.
34. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>.
35. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(7):759–764. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.90>.
36. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, Ayre J, Franklin J, Markovic TP et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(1):64–76. <https://doi.org/10.1111/obr.12230>.
37. Tinguely D, Gross J, Kosinski C. Efficacy of Ketogenic Diets on Type 2 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2021;21(9):32. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>.
38. Yamazaki T, Okawa S, Takahashi M. The effects on weight loss and gene expression in adipose and hepatic tissues of very-low carbohydrate and low-fat isoenergetic diets in diet-induced obese mice. *Nutr Metab*. 2016;13:78. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0139-1>.
39. Ellenbroek JH, van Dijk L, Töns HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, de Koning EJ. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(5):E552–E558. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00453.2013>.
40. Grandl G, Straub L, Rudigier C, Arnold M, Wueest S, Konrad D, Wolfrum C. Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. *J Physiol*. 2018;596(19):4597–4609. <https://doi.org/10.1113/JP275173>.
41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G 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. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
42. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753–762. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С.О. Мазуренко

Написание текста – Н.В. Худякова

Сбор и обработка материала – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Обзор литературы – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Анализ материала – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Редактирование – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Худякова, Ю.С. Худяков, И.Ю. Пчелин, С. Стоянович, Д. Радоичич, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, В.В. Смирнов

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Study concept and design – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Sergey O. Mazurenko

Text development – Natalia V. Khudyakova

Collection and processing of material – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Literature review – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Material analysis – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Editing – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Approval of the final version of the article – Natalia V. Khudyakova, Iurii S. Khudiakov, Ivan Yu. Pchelin, Srdjan Stojanovich, Danijela Radoičić, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Viktor V. Smirnov

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Худякова Наталья Валерьевна, к.м.н., профессор, College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 21000, Республика Сербия, Нови Сад, ул. Цвечарска, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Худяков Юрий Сергеевич, к.х.н., психолог, директор, PR "Natural Intelligence"; 36210, Республика Сербия, Врнячка Баня, ул. Липовачка, д. 9г; <https://orcid.org/0009-0008-4994-0913>; uhs83@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Стоянович Срджан, д.х.н., профессор, директор, College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 21000, Республика Сербия, Нови Сад, ул. Цвечарска, д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-6326-6458>; srdjan.stojanovic@iceps.edu.rs

Радойич Даниела, преподаватель, College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 21000, Республика Сербия, Нови Сад, ул. Цвечарска, д. 2; <https://orcid.org/0009-0008-2123-3045>; daca.radoicic@gmail.com

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Смирнов Виктор Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Information about the authors:

Natalia V. Khudyakova, Cand. Sci. (Med.), Professor, College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 2, Cvječarska St., Novi Sad, 21000, Republic of Serbia; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Iurii S. Khudiakov, Cand. Sci. (Chem.), Psychologist, Director, PR "Natural Intelligence"; 9g, Lipovacka St., Vrnjачka Banya, 36210, Republic of Serbia; <https://orcid.org/0009-0008-4994-0913>; uhs83@mail.ru

Ivan Yu. Pchelin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Srdjan Stojanovich, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 2, Cvječarska St., Novi Sad, 21000, Republic of Serbia; <https://orcid.org/0009-0002-6326-6458>; srdjan.stojanovic@iceps.edu.rs

Danijela Radoičić, Lecturer, College of Professional Studies – International Center of Professional Studies; 2, Cvječarska St., Novi Sad, 21000, Republic of Serbia; <https://orcid.org/0009-0008-2123-3045>; daca.radoicic@gmail.com

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Viktor V. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Сравнение предсказательной силы предикторов морфологической и терапевтической стратификации моnogормональных соматотрофных опухолей гипофиза у пациентов с акромегалией

Е.В. Пронин^{1✉}, proninev@zdrav.mos.ru, М.Б. Анциферов^{1,2}, В.С. Пронин^{1,2}, А.В. Петрайкин³, Т.М. Алексеева¹, С.М. Тамаева⁴

¹ Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме

Введение. В условиях гетерогенности соматотрофных опухолей (СО) актуальным является изучение разноплановых предикторов морфологической идентификации и чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения (АС1).

Цель. Сделать сравнительный анализ прогностической значимости предикторов патоморфологического статуса СО и перспективности использования АС1 у пациентов с акромегалией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ отдаленной эффективности АС1 у 634 пациентов с акромегалией. Результаты лечения сопоставлялись с исходными данными клинического обследования, результатами фармакотерапевтического тестирования (ФармТ) (n = 496), данными цитологического и иммуногистохимического анализа (n = 104), а также количественными показателями относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на Т2- и Т1-взвешенных изображениях (ВИ) при МРТ (n = 106).

Результаты. Среди маркеров морфологической стратификации СО наиболее информативными являются: возраст диагноза (AUC 0,686), объем и максимальный диаметр опухоли (0,664 и 0,665), экспрессия 2-го подтипа (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР; 0,816), разница и соотношение 2-го и 5-го п/т СР (0,826 и 0,808), пропорция клеток с АТ к ГР (0,932) и с фиброзными тельцами (ФТ; 0,962), клеточный состав опухоли (0,935), ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ (0,878, 0,822 и 0,918). К предикторам эффективности АС1 относятся: объем и максимальный диаметр СО (0,640 и 0,649), исходная величина ИФР-1 индекса (0,637), абсолютная и относительная экспрессия 2-го п/т СР (0,673, 0,688 и 0,713), пропорция клеток с ФТ (0,698), клеточный состав опухоли (0,742), результаты ОИОС на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ (0,684 и 0,636) и ФармТ (%ИФР-1 через 3–6 мес. – 0,840–0,849). Показано успешное использование пэгвисоманта у пациентов с рефрактерностью к АС1.

Выводы. Выделены приоритетные предикторы морфофункционального статуса СО и долгосрочной эффективности АС1, упрощающие дифференциально-диагностический поиск актуального гистотипа и обеспечивающие управление лечением акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, прецизионная медицина, соматотрофные опухоли, ИФР-1 индекс, 2-й подтип соматостатиновых рецепторов, фиброзные тельца, Т2-взвешенные изображения, аналоги соматостатина 1-го поколения, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин ЕВ, Анциферов МБ, Пронин ВС, Петрайкин АВ, Алексеева ТМ, Тамаева СМ. Сравнение предсказательной силы предикторов морфологической и терапевтической стратификации моnogормональных соматотрофных опухолей гипофиза у пациентов с акромегалией. *Медицинский совет.* 2025;19(16):259–272. <https://doi.org/10.21518/ms2025-457>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of the predictive power of morphological and therapeutic stratification predictors of monohormonal somatotroph pituitary tumors in patients with acromegaly

Evgeny V. Pronin^{1✉}, proninev@zdrav.mos.ru, Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, Vyacheslav S. Pronin^{1,2}, Alexey V. Petraikin³, Tatiana M. Alexeeva¹, Safi M. Tamaeva⁴

¹ Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia

⁴ The National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Given the heterogeneity of somatotroph tumors (STs), it is important to study diverse predictors of morphological identification and sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRLs).

Aim. Comparative analysis of the prognostic significance of predictors of STs pathomorphological status and the prospects for using fg-SRLs in patients with acromegaly.

Materials and methods. A retrospective analysis of the long-term efficacy of fg-SRLs was conducted in 634 patients with acromegaly. Treatment outcomes were compared with baseline clinical examination data, pharmacotherapeutic testing (PharmT) results ($n = 496$), cytological and immunohistochemical analysis data ($n = 104$), as well as quantitative indicators of relative tumor signal intensity (RTSI) on T2- and T1-weighted MRI ($n = 106$).

Results. Among the markers of morphological stratification of STs, the most informative are: age at diagnosis (AUC 0.686), tumor volume and maximum diameter (0.664 and 0.665), expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors (SSTR2; 0.816), the difference and ratio of SSTR2 and SSTR5 (0.826 and 0.808), the proportion of cells with antibodies to GH (0.932) and with fibrous bodies (FB; 0.962), tumor cell composition (0.935), RTSI on T2-, T1- and (T2-T1)-weighted MRI (WI; 0.878, 0.822 and 0.918). Predictors of fg-SRLs efficacy include: volume and maximum diameter of STs (0.640 and 0.649), baseline IGF-1 index value (0.637), absolute and relative expression of SSTR2 (0.673, 0.688 and 0.713), proportion of cells with FB (0.698), tumor cell composition (0.742), results of RTSI on T2- and (T2-T1)-WI (0.684 and 0.636) and PharmT (%ΔIGF-1 after 3–6 months – 0.840–0.849). The successful use of pegvisomant in patients refractory to fg-SRLs has been demonstrated.

Conclusions. Priority predictors of the morphofunctional status of STs and the long-term effectiveness of fg-SRLs simplifying the differential diagnosis of the relevant histotype and facilitating the management of acromegaly treatment have been identified.

Keywords: acromegaly, precision medicine, somatotroph tumors, IGF-1 index, the 2nd subtype of somatostatin receptors, fibrous bodies, T2-weighted MRI, first-generation somatostatin receptor ligands, pegvisomant

For citation: Pronin EV, Antsiferov MB, Pronin VS, Petraikin AV, Alexeeva TM, Tamaeva SM. Comparison of the predictive power of morphological and therapeutic somatotroph predictors of monohormonal somatotroph pituitary tumors in patients with acromegaly. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):259–272. <https://doi.org/10.21518/ms2025-457>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Соматотрофные опухоли (СО), являющиеся ведущей причиной развития гипофизарного гигантизма и акромегалии, составляют 15–20% от всех нейроэндокринных новообразований аденогипофиза (ГипНЭО). Гетерогенный состав СО, запоздалая диагностика и недифференцированное лечение способствуют патологической пролонгации повышенного содержания гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови с развитием жизнеугрожающих системных и метаболических нарушений [1, 2].

Практикуемый недифференцированный подход с назначением аналогов соматостатина 1-го поколения в качестве 1-й линии лечения способствует достижению биохимической ремиссии лишь у 30–50% пациентов неселективной группы, что свидетельствует о высокозатратной схеме лечения с непредсказуемым исходом. Терапевтические неудачи обусловлены существующей множественностью ГР-секретирующих новообразований, различающихся по патогенезу, степени терминальной дифференцировки, гормональному профилю, характеру рецепторной экспрессии и избирательной чувствительности к таргетным препаратам [3, 4].

В 5-й реклассификации аденом гипофиза ВОЗ от 2022 г. выделено 7 спорадических и генетически детерминированных гистотипов нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей, входящих в PIT1-зависимое семейство. Среди идентифицированных морфотипов выделяют: «чистые» (моногомональные) плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО), моноцеллюлярные маммосоматотрофные опухоли, бицеллюлярные сомато-лактотрофные опухоли, зрелые плюригормональные и незрелые опухоли PIT1-линии, а также ацидофильные опухоли из стволовых клеток [5]. Многообразие гистологических вариантов СО, а также отсутствие валидных предикторов морфофункционального статуса существенно осложняют дифференциально-диагностический поиск и являются препятствием в достижении ожидаемого контроля акромегалии.

Своевременная внутривидовая стратификация является особенно актуальной для наиболее распространенных ПСО и РСО, клиническое течение и курация которых имеют принципиальные отличия. ПСО наблюдаются в 50% случаев, состоят из высокодифференцированных эозинофильных клеток, характеризующихся цитоплазматическим присутствием множественных крупных ГР-содержащих гранул, высокой экспрессией 2-го подтипа (п/т)

соматостатиновых рецепторов (СР), незначительным числом клеток (<8%), содержащих фиброзные тельца (ФТ), и низким значением пролиферативного индекса Ki-67 (<3%). К особенностям опухолевого развития можно отнести поздний дебют, как правило, интраселлярный опухолевый рост, высокое содержание секреторных клеток и хорошую чувствительность к антисекреторному и противоопухолевому действию АС1.

РСО, встречающиеся примерно в 30% случаев, образованы из низкодифференцированных хромофобных клеток, потерявших (или не приобретших) видовую дифференцировку, что проявляется обедненным гранулированным рисунком, малой позитивностью АТ к ГР, низкой экспрессией 2 п/т СР и высокой пропорцией клеток с ФТ (≥70%). Как правило, РСО манифестируют в молодом возрасте, отличаются высокой пролиферативной активностью, инвазивным ростом, склонностью к рецидивированию и резистентностью к АС1. В силу сложившейся практики неселективного подбора лечебного препарата адекватная курация данного морфотипа носит запоздалый характер, что негативно влияет на лечебный прогноз [6, 7].

В последние годы среди моногормональных СО выделяются опухоли промежуточного типа (ОПТ), состоящие из смеси слабо эозинофильных и хромофобных клеток и отличающиеся от ПСО меньшей экспрессией 2-го п/т СР и повышенной пропорцией (9–69%) клеток с ФТ. Для данных клеточно-смешанных опухолей характерны: отсутствие GNAS-мутации, особенный профиль метилирования ДНК, меньшая экспрессия 2-го п/т СР, а также присутствие рецепторов к инсулиноподобному глюкозозависимому полипептиду с парадоксальной реакцией на глюкозную нагрузку. Дополнительная коэкспрессия ЛГ, ФСГ, а также фактора транскрипции SF-1 послужила основанием для идентификации этого гистотипа как мультилинейная (или сомато-гонадотрофная) опухоль. Несмотря на очевидные генотипические особенности, ОПТ условно включены в состав ПСО, но отличаются сниженным ответом на АС1 [8, 9].

Таким образом, дополнительный учет клеточно-го состава позволяет выделить специфические гистотипы «чистых» СО: эозинофильные опухоли (ЭО), смешанные опухоли промежуточного типа (ОПТ) и хромофобные опухоли (ХО), различающиеся по

ультраструктурному составу, выраженности относительной экспрессии 2-го и 5-го п/т СР и, соответственно, высокой, умеренной или низкой чувствительности к АС1 (рис. 1) [7].

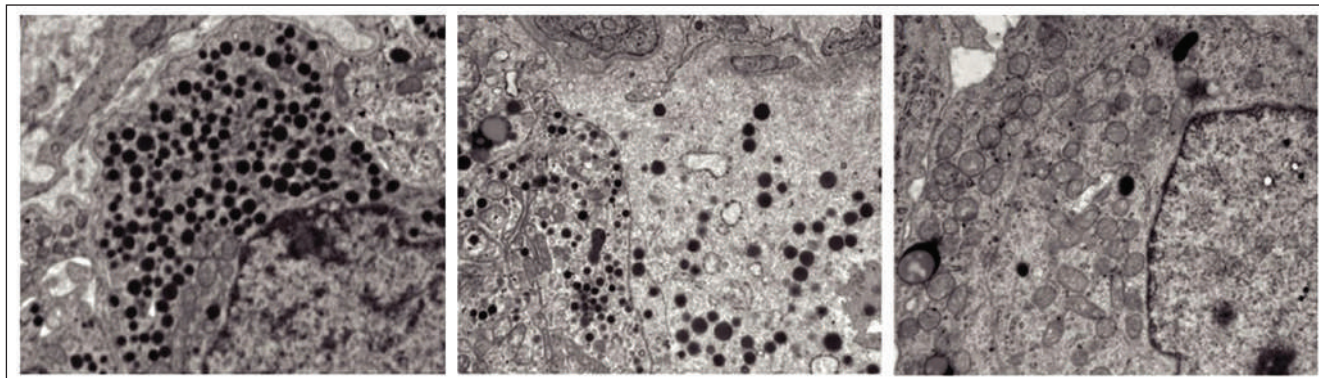
С учетом фенотипических отличий представляется очевидным, что практикуемое формальное назначение АС1 в качестве препарата 1-й линии (без учета рецепторных особенностей опухолевых клеток) не позволяет достичь тотального контроля акромегалии, обрекая половину пациентов на необходимость подключения дополнительных лечебных опций [10]. Наилучший результат наблюдается при лечении пациентов с РСО, что связано с преимущественно высокой экспрессией 2-го п/т СР. Напротив, у пациентов с РСО продолжительная и высокодозная монотерапия АС1 не позволяет достичь биохимической ремиссии и не предотвращает дальнейшего прогрессирования системных и метаболических осложнений [11].

Для оптимизации фармакотерапии акромегалии международными экспертами предложен переход от эмпирического метода проб и ошибок к прецизионной медицине с использованием валидных биомаркеров биологического поведения СО и их восприимчивости к таргетным препаратам [12]. В настоящее время предложен широкий список разноплановых клинических, гормональных, радиологических и морфологических индикаторов опухолевой идентификации и лечебного исхода, многие из которых, к сожалению, так и не внедрены в клиническую практику из-за отсутствия унификации диагностических протоколов и единой прогностической концепции [13, 14].

В первую очередь это касается биомаркеров морфофункционального статуса СО, определяющего особенности биологического поведения и результативность планируемой фармакотерапии АС1. Морфологический метод с использованием иммуногистохимического анализа (ИГА) является «золотым стандартом» диагностики, по отношению к которому проводится определение прогностической значимости других предикторов [15, 16].

Относительно новой диагностической опцией, позволяющей на дохирургическом этапе проводить субклассификацию СО, является количественная оценка относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2- и T1-взвешенных изображениях (ВИ) при МРТ. Зарубежные и пилотные отечественные исследования подтвердили, что для ПСО характерно наличие

● **Рисунок 1.** Электронные микрофотографии клеток эозинофильных, промежуточного типа и хромофобных опухолей [7]
● **Figure 1.** Electron micrographs of eosinophilic, intermediate and chromophobe tumor cells [7]



гипоинтенсивного сигнала, тогда как РСО отличаются гиперинтенсивным сигналом на T2- и (T2-T1)-ВИ [17, 18].

Полезной опцией является фармакотерапевтическое тестирование (ФармТ) с оценкой процента снижения ИФР-1 (%ИФР-1) по сравнению с исходным уровнем через 3–6 мес. лечения АС1. По величине ГР-надира или %ИФР-1 можно косвенно судить о рецепторном фенотипе и интактности пострецепторных механизмов опухолевых клеток, что представляется особенно востребованным на начальных этапах МТ АС1 [13, 19, 20].

Среди объединенного списка известных предикторов морфологического статуса и чувствительности к АС1 можно выделить пациент- и опухоль-ориентированные биомаркеры. К первой группе относятся: возраст пациентов, возраст диагноза, пол, ИМТ, длительность латентного периода, исходные уровни ГР и ИФР-1, эффективные дозы и длительность лечения АС1. Вторая группа включает: визуальный анализ опухолевых характеристик (объем, максимальный диаметр, степень инвазии по Knosp и Hardy), морфологический диагноз (ПСО или РСО), цитологические и ультраструктурные показатели (клеточный состав, гранулированный рисунок, пропорция клеток с ФТ, сравнительная экспрессия 2-го и 5-го п/т СР, индекс пролиферации Ki-67), радиологические показатели (ОИОС на T2- и T1-ВИ, радиомические характеристики опухоли), функциональные тесты (результаты проб с октреотидом и ФармТ) [21–23]. В связи с существующим обилием разноплановых биомаркеров актуальной является задача стратификации диагностического инструментария с учетом целевых задач и предсказательной силы.

Целью настоящей работы является сравнение прогностической значимости доступных пациент- и опухоль-ориентированных предикторов морфологического диагноза и перспективности использования АС1 у пациентов с акромегалией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование было включено 634 пациента с акромегалией (197 мужчин), получающих пролонгированные формы АС1 (ланреотид 120 мг/28–56 дней; октреотид 20–30 мг/28 дней) в качестве первичной

или вторичной МТ. Для исходной и динамической оценки соматотропной функции использовался ИФР-1 индекс, отражающий соотношение уровня ИФР-1 к верхней возрастной норме (ИФР-1/ВВН). Критерием медикаментозного контроля являлась величина ИФР-1 индекса ≤ 1 . Возраст диагноза составил $47,9 \pm 13,8$ лет, исходная величина ИФР-1 индекса – $2,7 \pm 1,2$, исходный объем опухоли – $4,7 \pm 13,4$ см³, длительность МТ – $77,8 \pm 52,7$ мес., величина ИФР-1 индекса при последнем визите – $1,2 \pm 0,7$. Также проводилось ФармТ, заключающееся в оценке процента снижения уровня ИФР-1 (%ИФР-1) через 3 и 6 мес. от начала лечения АС1.

Хирургическое лечение проведено 402 пациентам (63,4%). Морфологическое обследование (включая ИГА) опухолевого материала было проведено у 104 пациентов на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. При микроскопии выделялись опухоли, состоящие из эозинофильных клеток (ЭО); клеточно-смешанные опухоли промежуточного типа (ОПТ) и опухоли из хромофобных клеток (ХО). В ходе ИГА оценивались АТ к ГР, пролактину, Ki-67, цитокератину (CAM 5,2), 2-му и 5-му п/т СР. Выраженность экспрессии 2-го и 5-го п/т СР в баллах определялась по шкале IRS (Immunoreactive Score) [24]. Стратификация пропорции клеток с ФТ проводилась согласно порядковой шкале A. Obari et al.: 1 балл < 8%, 2 – 9–69%, 3 – $\geq 70\%$ клеток [25]. У 48 пациентов выделены ПСО, у 56 – РСО.

МРТ с контрастным усилением проводилась на базе ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». Объем опухоли гипофиза определялся по формуле Di Chiro & Nelson. У 106 пациентов оценивалась интенсивность опухолевого сигнала на T2- и T1-ВИ количественным методом относительно серого вещества головного мозга с дополнительным вычислением коэффициента T2-T1. Расчетная формула представлена в работе [18].

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 12.5, SPSS Statistics 23. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (SD), для количественных признаков, отличающихся от

● **Таблица 1.** Объемные и иммуногистохимические характеристики опухолей с учетом клеточного состава [M (SD)]

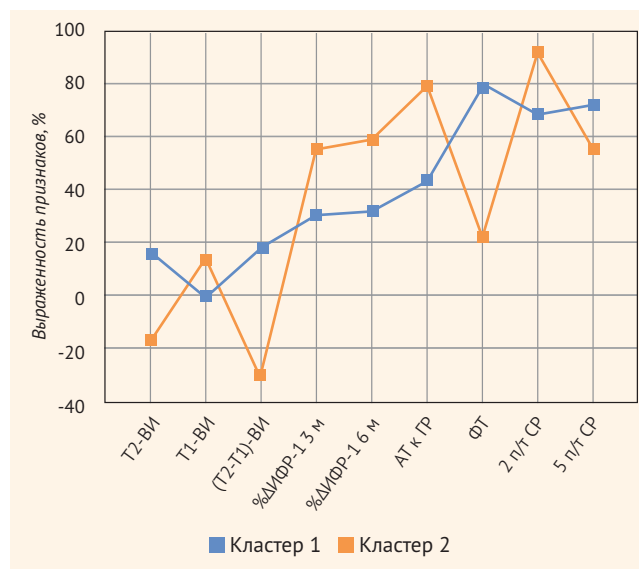
● **Table 1.** Volumetric and immunohistochemical characteristics of tumors, taking into account cell composition [M (SD)]

Морфологический диагноз	Клеточный состав	Итоговый ИФР-1 индекс	Объем опухоли (см ³)	АТ к ГР (%)	Ki-67 (%)	ФТ (баллы)	2-й п/т СР (баллы по IRS)	5-й п/т СР (баллы по IRS)
ПСО	ЭО (1)	0,86 (0,27)	2,6 (5,9)	86,7 (12,7)	3,9 (2,2)	1,2 (0,4)	10,8 (2,3)	4,4 (3,2)
	ОПТ (2)	1,1 (0,4)	3,8 (5,7)	73,1 (29,1)	4,5 (3,4)	1,9 (0,8)	8,7 (3,5)	5,6 (3,1)
РСО	ХО (3)	1,7 (0,7)	10,1 (11,6)	36,7 (16,5)	8,9 (5,4)	2,9 (0,4)	5,7 (3,6)	6,0 (3,1)
p		$p^{1-2} = 0,089$ $p^{1-3} = 0,004$ $p^{2-3} = 0,0008$	$p^{1-2} = 0,48$ $p^{1-3} = 0,0149$ $p^{2-3} = 0,0094$	$p^{1-2} = 0,0129$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,495$ $p^{1-3} = 0,0012$ $p^{2-3} = 0,0011$	$p^{1-2} = 0,0006$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,0235$ p^{1-3*} $p^{2-3} = 0,0013$	$p^{1-2} = 0,2059$ $p^{1-3} = 0,0916$ $p^{2-3} = 0,6163$

$p^* < 0,0001$.

Здесь и далее в таблицах и рисунках: АТ – антитела, ГР – гормон роста, ФТ – фиброзные тельца, СР – соматостатиновый рецептор, п/т – подтип, ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли, РСО – редкогранулированные соматотрофные опухоли, ЭО – эозинофильные опухоли, ОПТ – опухоли промежуточного типа, ХО – хромофобные опухоли, АС1 – аналоги соматостатина 1-го поколения, ВИ – взвешенные изображения, %ИФР – процент снижения инсулиноподобного фактора роста-1, ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала.

● **Рисунок 2.** Межкластерные различия выраженности (%) опухоль-ориентированных признаков
 ● **Figure 2.** Intercluster differences in the severity (in %) of tumor-oriented features



нормальных, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При сравнении двух независимых групп параметрическими и непараметрическими методами использовались t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки предсказательной силы прогностических моделей использовался метод анализа ROC-кривых с определением площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Учитывались прогностические модели, обладающие AUC > 0,6. При проведении кластерного анализа использовался метод k-средних. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализируемой когорте пациентов контроль акромегалии с нормализацией величины ИФР-1 индекса (≤ 1) на фоне долгосрочного использования АС1 был достигнут только в 51% случаев, что указывает на недостаточную эффективность эмпирической фармакотерапии. В *табл. 1* представлены итоги лечения АС1, объемные и ультразвуковые характеристики СО с учетом клеточного состава.

Представленные результаты свидетельствуют о наличии достоверных фенотипических различий между мономорфными эозинофильными и хромофобными опухолями, что подтверждает диагностическую значимость определения клеточного состава, определяющего морфофункциональный статус СО. Так, опухоли из эозинофильных клеток отличаются исходно меньшими размерами, большей пропорцией клеток с АТ к ГР, высокой экспрессией 2-го п/т СР, малой пропорцией клеток с ФТ, низким содержанием Ki-67 и высокой эффективностью МТ АС1. Напротив, соматотрофные опухоли, состоящие из хромофобных клеток,

● **Таблица 2.** Сравнение отличительных признаков хромофобных (кластер 1) и эозинофильных (кластер 2) опухолей (M ± SD)

● **Table 2.** Comparison of distinctive features of chromophobic (cluster 1) and eosinophilic (cluster 2) tumors (M ± SD)

Предикторы	Кластер 1 N23	Кластер 2 N20	p
ОИОС на T2-ВИ (%)	17,1 ± 20,9	-16,9 ± 20,3	p*
ОИОС на T1-ВИ (%)	-1,2 ± 12,2	14,1 ± 14,2	p*
ОИОС на (T2-T1)-ВИ (%)	18,3 ± 30,3	-30,8 ± 23,7	p*
%ΔИФР-1 через 3 мес.	30,5 ± 24,4	55,0 ± 22,9	0,001
%ΔИФР-1 через 6 мес.	32,0 ± 25,4	59,1 ± 21,4	p*
Пропорция клеток с АТ к ГР (%)	43,7 ± 22,6	79,8 ± 12,2	p*
Пропорция клеток с ФТ (%)	80,0 ± 12,2	20,7 ± 17,9	p*
Экспрессия 2-го п/т СР (%)	68,3 ± 27,0	92,3 ± 9,8	p*
Экспрессия 5-го п/т СР (%)	72,6 ± 19,8	56,7 ± 32,4	0,034

*p < 0,0001.

характеризуются прямо противоположными объемными, ультраструктурными и терапевтическими показателями.

Для поиска закономерностей группирования признаков, ассоциированных с патоморфологическим диагнозом, у 104 пациентов была использована процедура кластеризации клинических, морфологических, радиологических и терапевтических биомаркеров (*рис. 2, табл. 2*).

В ходе кластерного анализа из вышеприведенного списка был выделен набор приоритетных предикторов, параметры которых статистически значимо подразделяются на 2 кластерные группы, сочетанно отражающие характерные особенности низко- и высокоспециализированных клеток мономорфных СО – ХО и ЭО (*табл. 1*). Поэтому представленные в *табл. 2* комплексные различия переменных могут быть использованы в качестве взаимодополняющих маркеров идентификации хромофобных или эозинофильных СО. Результаты проведенной кластеризации послужили основанием для включения данных индикаторов в группу опухоль-ориентированных предикторов с последующим сравнительным определением их предсказательной силы в отношении морфологического статуса СО и ответа на лечение АС1. Что же касается остальных пациентов, то в силу смешанной клеточной природы этих опухолей нами не выявлено стойких различий, пригодных для прецизионного субтипирования. С учетом сложившегося формального объединения ЭО и ОПТ в единую морфологическую группу (ПСО) дальнейшая оценка прогностической значимости предикторных моделей была проведена применительно к ПСО и РСО (*табл. 3, рис. 3*).

Как следует из *табл. 3*, наблюдается прямая зависимость между корреляционной силой и прогностической значимостью выделенных биомаркеров.

Среди пациент-ориентированных показателей только возрастные и объемные характеристики обладают

● **Таблица 3.** Сравнение результатов корреляционного анализа и прогностической значимости предикторных моделей морфологического статуса редко- (1) или плотногранулированных (2) соматотрофных опухолей

● **Table 3.** Comparison of correlation analysis results and predictive significance of predictor models for morphological status of sparsely (1) or densely (2) granulated somatotroph tumors

Маркеры морфологического статуса	r	p	AUC	Se (%)	Sp (%)	ДТ (%)	ТО
Пациент-ориентированные предикторы							
Паспортный возраст (годы)	0,27	0,012	0,656	66	57	61,5	47
Возраст диагноза (годы)	0,32	0,002	0,686	68	54	61	42
Пол	0,008	0,9	0,496				
Исходный уровень ГР (нг/мл)	-0,01	0,9	0,490	50	60	55	19
Исходная величина ИФР-1 индекса	0,045	0,7	0,541	56	47	51,5	2,7
Исходный объем опухоли (см ³)	-0,29	0,004	0,664	60	77	68,5	2,8
Максимальный диаметр (мм)	-0,28	0,004	0,665	68	77	72,5	20
Опухоль-ориентированные предикторы							
Ультраструктурные и цитологические биомаркеры							
Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	0,56	p*	0,816	82	74	78	7
Экспрессия 5-го п/т СР (баллы по IRS)	-0,21	0,057	0,620	70	51	60,5	5,5
Разница 2–5-го п/т СР	0,57	p*	0,826	72	86	79	3,5
Соотношение 2–5-го п/т СР	0,54	p*	0,808	81	73	77	1,4
Ki-67 (%)	-0,31	0,003	0,682	67	58	62,5	3,9
Пропорция клеток с АТ к ГР (%)	0,77	p*	0,932	88,5	85	86,7	72
Пропорция клеток с ФТ (баллы)	-0,74	p*	0,962	92	100	96	2,5
Клеточный состав (баллы: 1 – ЭО, 2 – ОПТ, 3 – ХО)	-0,75	p*	0,935	96	85	90,5	1,5
Показатели относительной интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, Т1-, (Т2-Т1)-ВИ							
ОИОС на Т2-ВИ (%)	-0,72	p*	0,878	89	73	81	-3,7
ОИОС на Т1-ВИ (%)	0,50	p*	0,822	82	50	66	4,4
ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ (%)	-0,75	p*	0,918	92	69	81,5	-12
Процент снижения уровня ИФР-1 через 3–6 мес. лечения АС1							
%ИФР-1 через 3 мес.	0,42	p*	0,739	76	65	70,5	35
%ИФР-1 через 6 мес.	0,36	0,004	0,763	72	65	68,5	37

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена, AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ДТ – диагностическая точность, ТО – точка отсечения. p* < 0,0001.

приемлемым качеством прогностических моделей, поскольку позволяют приблизительно предсказать фокусные группы пациентов, имеющих ПСО или РСО. Исходя из точек отсечения, для пациентов с ПСО примерный паспортный возраст составляет > 47 лет, возраст диагноза – > 42 лет, объем опухоли – < 1,6 см³. Для пациентов с РСО характерны те же пороговые значения анализируемых признаков, но с обратным знаком. Что же касается гендерных и гормональных отличий, то нами не выявлены знаковые ассоциации с гистологическими подтипами СО.

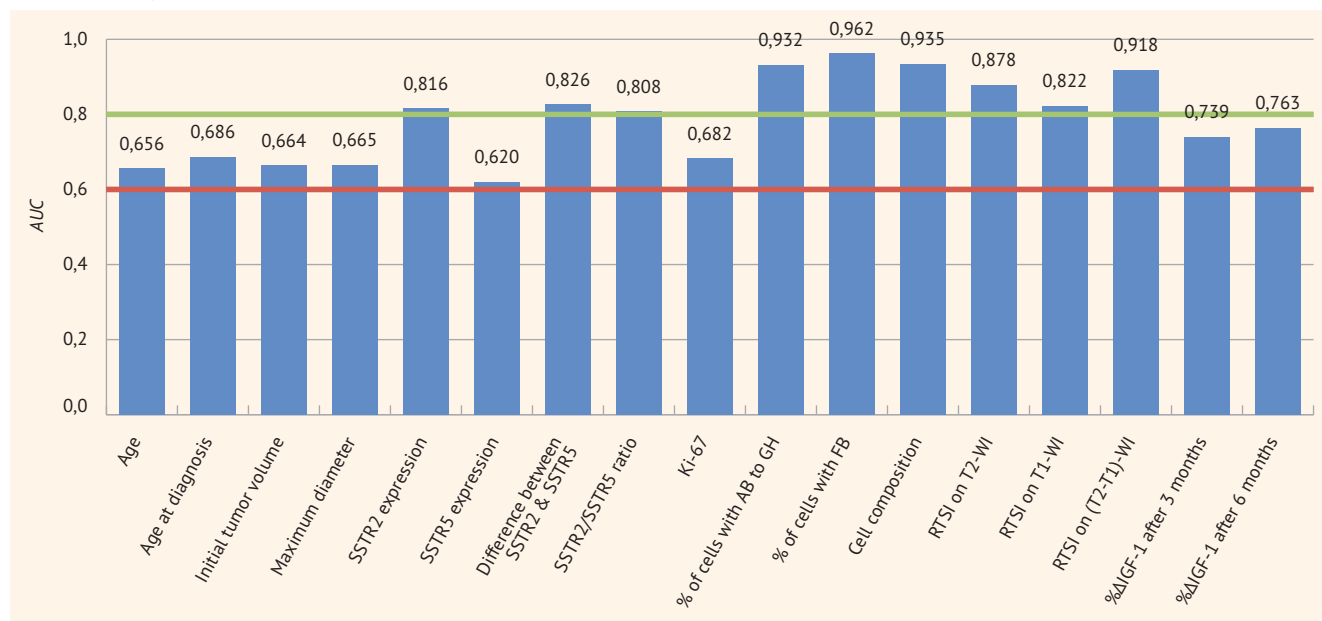
Наибольшей корреляционной и прогностической силой обладают опухоль-ориентированные предикторы, входящие в ранее выделенные кластерные группы. Среди иммуногистохимических и гистологических показателей

высокой прогностической значимостью обладают: абсолютная экспрессия 2-го п/т СР [r = 0,56 (p*); AUC 0,816], разница и соотношение 2-го и 5-го п/т СР [r = 0,57 и 0,54 (p*); AUC 0,826 и 0,808 соответственно], пропорция клеток с АТ к ГР [r = 0,77 (p*); AUC 0,934], пропорция клеток с ФТ [r = 0,74 (p*); AUC 0,955], клеточный состав [баллы: ЭО – 1, ОПТ – 2, ХО – 3; r = 0,75 (p*); AUC 0,928], процент Ki-67 [r = -0,31 (p = 0,003); AUC 0,682].

Также высокой предсказательной силой в отношении морфологического статуса СО отличаются показатели ОИОС. Для Т2-ВИ r = -0,65 (p*), AUC 0,878; для (Т2-Т1)-ВИ r = -0,72 (p*), AUC 0,918; для Т1-ВИ r = 0,55 (p*), AUC 0,822. Соответствующие отрезные точки <-3,7, <-12 и >4,4 предсказывают наличие ПСО. Показательным является наличие

● **Рисунок 3.** Сравнение AUC-предикторов морфологического статуса соматотрофной опухоли (красная разграничительная линия выделяет AUC > 0,6; зеленая линия – > 0,8)

● **Figure 3.** Comparison of AUC predictors of morphological status of STs (the red dividing line indicates AUC >0.6; the green line indicates >0.8)



обратной корреляции между ОИОС на T2- и (T2-T1)-ВИ и пропорцией клеток с АТ к ГР [$r = -0,64$ и $-0,67$ (p^*)], а также прямой корреляции с ФТ [$r = 0,63$ и $0,68$ (p^*)], что укладывается в концепцию феномена гипо- или гиперинтенсивного опухолевого сигнала при акромегалии. Предполагается, что гипоинтенсивный сигнал является маркером избыточного присутствия в цитозоле белковых соединений (ГР-содержащих гранул), что характерно для ПСО, тогда как гиперинтенсивный сигнал, специфичный для РСО, связывают с низким присутствием секреторных гранул и наличием мелкокистозной дегенерации [21]. Сочетанное применение разных способов оценки ОИОС позволило подтвердить наличие стойких структурных отличий между РСО и ПСО (рис. 4–6).

Что же касается прогностической силы ФармТ, то корреляция %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес. с морфологическим статусом составила 0,42 (p^*) и 0,36 ($p = 0,004$); AUC – 0,739 и 0,763, пороговые значения для дифференциальной диагностики между РСО и ПСО определены как 35 и 37% соответственно. В табл. 4 и рис. 7 представлено сравнение прогностической значимости предикторов чувствительности к АС1.

Данные из табл. 4 указывают на слабую предсказательную силу пациент-ориентированных маркеров. Ни возрастные, ни гендерные показатели не позволяют судить о качестве лечебного исхода. Только исходный уровень ИФР-1 индекса, а также объемные характеристики СО могут быть приняты во внимание для прогноза эффективности/неэффективности лечения АС1, что согласуется с данными S. Petersenn et al. [19].

Прогностические возможности морфологических маркеров несколько выше. Наибольшая корреляция с итоговым значением ИФР-1 индекса и прогностическая сила лечебного исхода наблюдается у показателей клеточного

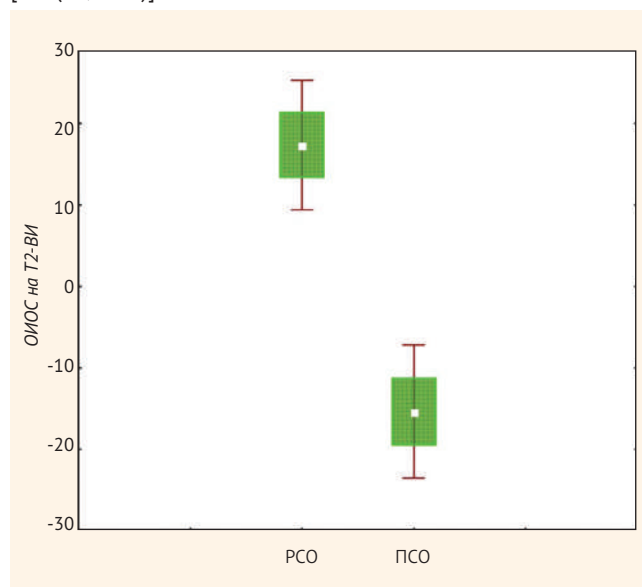
состава опухоли [$r = 0,57$ (p^*); AUC 0,792], экспрессии 2-го п/т ГР [$r = -0,36$ ($p = 0,004$); AUC 0,673], разницы и соотношения 2-го и 5-го п/т СР [$r = -0,49$ и $r = -0,52$ (p^*); AUC 0,688 и 0,713 соответственно], величины Ki-67 (AUC 0,674). К пороговым значениям успешного лечения АС1 относятся эозинофильный клеточный состав опухоли, экспрессия 2-го п/т СР > 8 баллов, разница и соотношение между 2-м и 5-м п/т СР > 3,5 и > 1,4, низкая пропорция клеток с ФТ (<8%) и невысокий показатель Ki-67 (<2,5%). Все вышеприведенные характеристики соответствуют статусу ПСО и могут оказаться полезными для принятия решения о перспективности вторичной или первичной МТ АС1. Наибольшей корреляционной силой ($r = -0,63$ и $r = -0,65$; p^*) и прогностической значимостью в определении долгосрочной эффективности АС1 обладают величины %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес. лечения (AUC 0,840 и 0,849 соответственно) с точками отсечения 55–56% от исходного уровня. Что же касается предсказательного значения ОИОС, то нами выявлено среднее качество прогностических моделей, близкое к гормональным, объемным и морфологическим предикторам [AUC T2-ВИ 0,684; (T2-T1)-ВИ 0,636]. Тем не менее было показано, что при величине ОИОС на T2-ВИ менее -10% или более 10% итоговая величина ИФР-1 индекса составила $1,06 \pm 0,5$ против $1,6 \pm 0,7$ ($p = 0,009$), что подтверждается другими авторами [17].

Таким образом, чувствительность к АС1 зависит от клеточного состава СО, абсолютной или относительной экспрессии 2-го п/т СР, а также от интактности пострецепторных механизмов. Поскольку все эти опции охватывает ФармТ, то представляется полезным клиническое использование данного диагностического способа при отсутствии или противоречивости результатов ИГА.

В табл. 5 представлены предикторы чувствительности и рефрактерности к АС1.

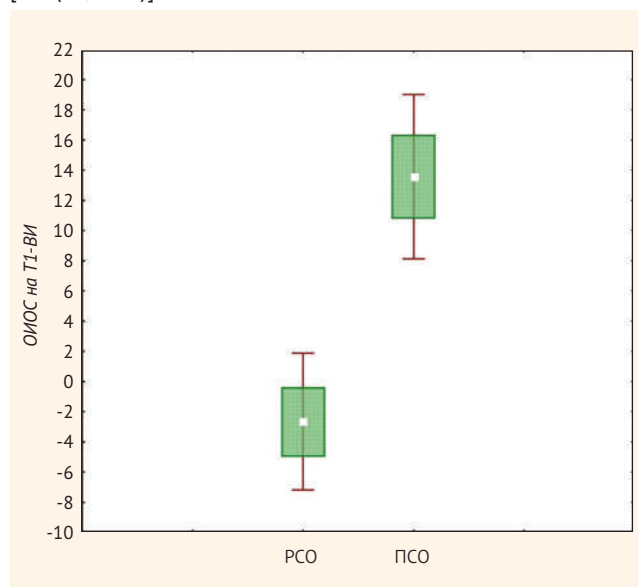
● **Рисунок 4.** Различия в относительной интенсивности опухолевого сигнала (%) между редко- и плотногранулированными соматотрофными опухолями на T2-ВИ [Me (25/75%)]

● **Figure 4.** Differences in RTSI (%) between sparsely and densely granulated somatotroph tumors on T2-WI [Me (25/75%)]



● **Рисунок 5.** Различия в относительной интенсивности опухолевого сигнала (%) между редко- и плотногранулированными соматотрофными опухолями на T1-ВИ [Me (25/75%)]

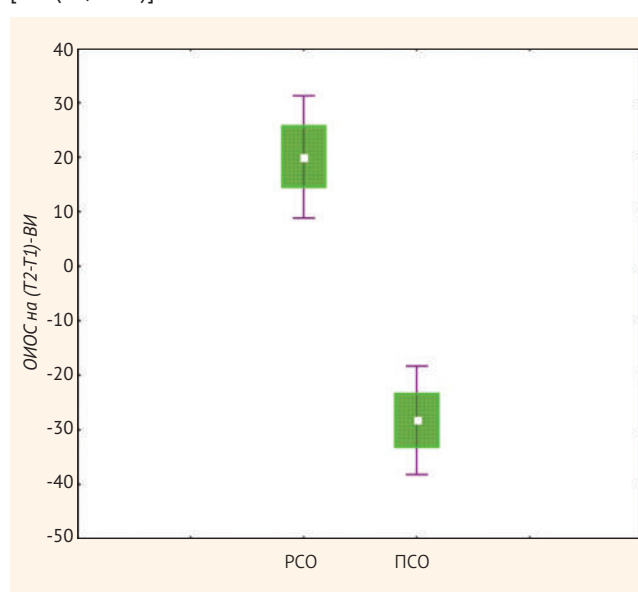
● **Figure 5.** Differences in RTSI (%) between sparsely and densely granulated somatotroph tumors on T1-WI [Me (25/75%)]



Представленные в табл. 5 разноплановые биомаркеры (и точки отсечения) отражают результаты ROC-анализа и могут использоваться для верификации гистологического фенотипа СО и выбора адекватной лечебной стратегии. Ниже представлена клиническая иллюстрация необходимости предварительной стратификации пациентов перед назначением МТ. Нами была выделена группа из 67 пациентов (33 М) в возрасте 50 ± 13 лет, перенесших нерадикальное хирургическое или лучевое лечение и длительно (60 ± 48 мес.) получающих максимальные дозы АС1 без положительного эффекта (ИФР-1 индекс 1,86). По результатам ИГА ($n = 33$) у 25 (76%) диагностированы РСО, у 7 (21%) – ПСО и у 1 – сомато-лактотрофная опухоль. Экспрессия 2-го п/т СР составила $5,9 \pm 4,0$ балла, соотношение 2/5 п/т СР – $1,1 \pm 1,0$. У 17 пациентов исследована ОИОС на T2-ВИ: у 11 (65%) выявлена гипер- (ОИОС $17,7 \pm 14,3\%$), у 6 – гипоинтенсивная опухоль (ОИОС $-17,4 \pm 19,7\%$). У 65 больных %ΔИФР-1 через 3 мес. составил $27 \pm 21\%$, через 6 мес. – $26 \pm 22\%$, что наряду с низкой экспрессией 2-го п/т СР указывает на присутствие резистентного к АС1 гистотипа. Для достижения контроля в качестве препарата 2-й линии был назначен антагонист рецепторов ГР пэгвисомант (ПЭГ), на фоне которого у 77% пациентов была достигнута нормализация уровня ИФР-1 индекса (0,96), которая у 18 сохранялась при снижении терапевтической дозы ($n = 15$) или полной отмене АС1 ($n = 3$). При динамическом контроле продолженного роста резидуальной опухоли не наблюдалось. Данное наблюдение свидетельствует, что сочетанное использование препаратов с антитуморозным (АС) и антагонистическим (ПЭГ) действием позволяет обеспечить своевременный контроль акромегалии у пациентов резистентной группы (рис. 8).

● **Рисунок 6.** Различия в относительной интенсивности опухолевого сигнала (%) между редко- и плотногранулированными соматотрофными опухолями на (T2-T1)-ВИ [Me (25/75%)]

● **Figure 6.** Differences in RTSI (%) between sparsely and densely granulated somatotroph tumors on (T2-T1)-WI [Me (25/75%)]



ОБСУЖДЕНИЕ

Прецизионная дифференциальная диагностика между моноклониальными гистотипами СО с использованием валидных предикторов имеет важное практическое значение, поскольку позволяет прогнозировать: 1)

● **Таблица 4.** Сопоставление результатов корреляционного анализа и прогностической значимости предикторных моделей чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения

● **Table 4.** Comparison of correlation analysis results and predictive significance of predictor models for sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands

Маркеры чувствительности к АС1	r	p	AUC	Se (%)	Sp (%)	ДТ (%)	ТО
Пациент-ориентированные предикторы							
Паспортный возраст (годы)	-0,07	0,21	0,517	53	50	51,5	60
Возраст диагноза (годы)	0,007	0,9	0,515	53	51	52	46
Длительность латентного периода (годы)	-0,04	0,7	0,560	59	51	55	5,5
Исходный уровень ГР (нг/мл)	0,14	0,02	0,576	58	51	54,5	16
Исходная величина ИФР-1 индекса	0,28	0,001	0,637	63	60	61,5	2,6
Исходный объем опухоли (см ³)	0,25	p*	0,640	50	78	64	2,5
Максимальный диаметр (мм)	0,40	p*	0,649	63	56	59,5	16
Длительность МТ (мес.)	-0,08	0,19	0,612	61	55	58	56
Опухоль-ориентированные предикторы							
Ультразвуковые и цитологические биомаркеры							
2-й п/т СР (баллы по IRS)	-0,36	0,004	0,673	64	61	62,5	8
5-й п/т СР (баллы по IRS)	0,26	0,042	0,609	64	57	60,5	6
Разница 2 – 5-го п/т СР	-0,49	p*	0,688	68	68	68	3,5
Соотношение 2 – 5-го п/т СР	-0,52	p*	0,715	71	58	64,5	1,4
АТ к ГР (%)	-0,26	0,045	0,582	62	66	64	72
ФТ (баллы)	0,37	0,003	0,698	75	73	74	2,5
Ki-67 (%)	-0,01	0,9	0,674	60	76	68	2,5
Клеточный состав (баллы: 1 – ЭО, 2 – ОПТ, 3 – ХО)	0,57	p*	0,742	69	76	72,5	2,5
Показатели относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1-, (T2-T1)-ВИ							
ОИОС на T2-ВИ (%)	0,32	0,046	0,684	68	59	63,5	-10
ОИОС на (T2-T1)-ВИ (%)	0,29	0,069	0,636	64	71	67,5	-0,3
Процент снижения уровня ИФР-1 через 3–6 мес. лечения АС1							
%ИФР-1 через 3 мес.	-0,63	p*	0,840	77	83	80	55
%ИФР-1 через 6 мес.	-0,65	p*	0,849	85	86	85,5	56

Примечание. AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve); Se – чувствительность; Sp – специфичность; ДТ – диагностическая точность; ТО – точка отсечения. p* < 0,0001.

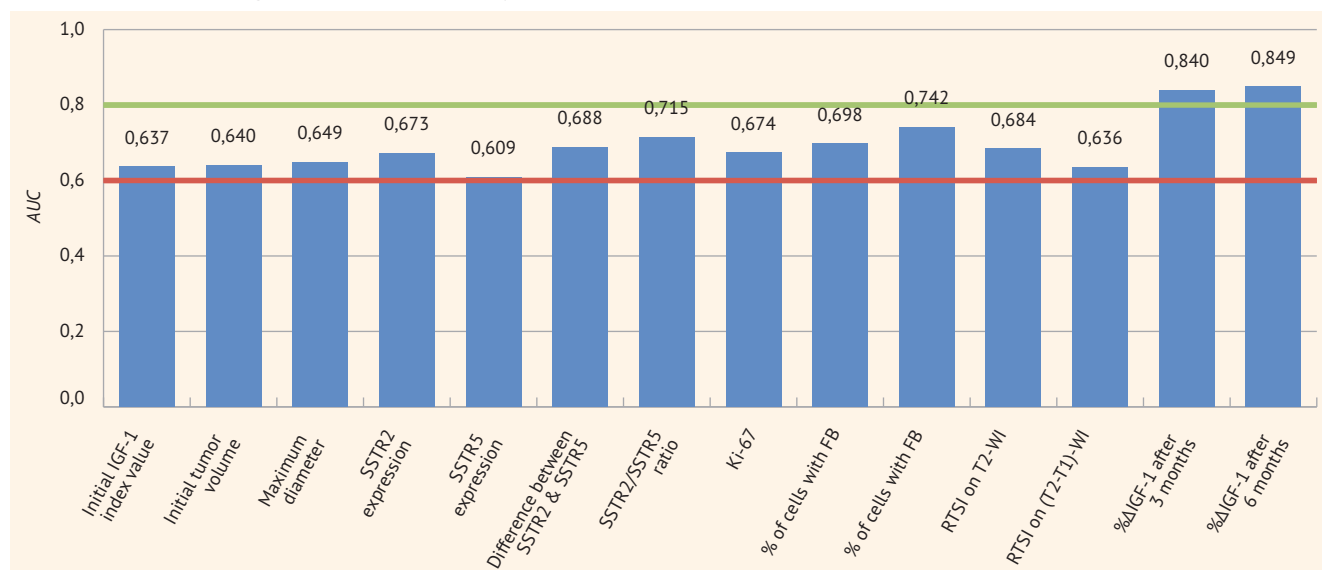
вероятный биологический сценарий развития заболевания; 2) рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток; 3) риск рецидива и продолженного роста; 4) перспективность планируемой МТ АС1. С клинических позиций практически значимым является своевременное выделение пациентов, резистентных к АС1, для выбора альтернативной фармакотерапии. Несмотря на кажущееся обилие предикторов-кандидатов,

на сегодняшний день отсутствуют унифицированные протоколы методов гормональной, радиологической и иммуногистохимической диагностики, а также согласованные точки отсечения, позволяющие проводить диагностическое типирование и сопоставлять результаты клинических и научных исследований [26, 27].

В первую очередь это касается согласования целевой задачи лечения (ЦЗЛ) с выходом на рекомендуемый

● **Рисунок 7.** Сравнение AUC-предикторов чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения (красная разграничительная линия выделяет AUC > 0,6; зеленая линия – > 0,8)

● **Figure 7.** Comparison of AUC predictors of sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands (the red dividing line indicates AUC >0.6; the green line indicates >0.8)



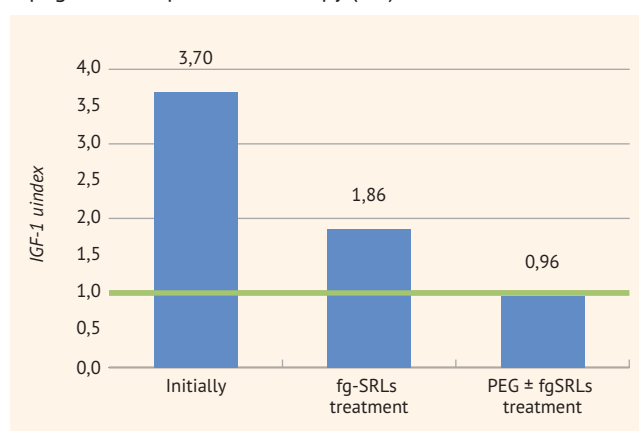
● **Таблица 5.** Предикторы чувствительности/рефрактерности к аналогам соматостатина 1-го поколения с учетом точек отсечения

● **Table 5.** Predictors of sensitivity/refractoriness to first-generation somatostatin receptor ligands, taking into account cut-off points

№	Предикторы чувствительности к АС1	Предикторы рефрактерности к АС1
1	Наличие плотногранулированной СО	Наличие редкогранулированной СО
2	Присутствие эозинофильной опухоли	Присутствие хромофобной опухоли
3	Экспрессия 2-го п/т СР > 8 баллов по IRS	Экспрессия 2-го п/т СР < 6 баллов по IRS
4	Пропорция клеток с АТ к ГР > 72%	Процент клеток с АТ к ГР < 30
5	Отсутствие или низкая пропорция клеток, содержащих ФТ (<1,5 балла)	Пропорция клеток с ФТ > 2,5 балла
6	%ΔИФР-1 через 3–6 мес. МТ АС1 > 55	%ΔИФР-1 через 3–6 мес. МТ АС1 < 30
7	Гипоинтенсивный опухолевый сигнал на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ (ОИОС < -10%)	Гиперинтенсивный опухолевый сигнал на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ (ОИОС >10%)

● **Рисунок 8.** Значения суммарного ИФР-1 индекса на фоне фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения + пэгвисоманом (Me)

● **Figure 8.** Total IGF-1 index values against the background of first-generation somatostatin receptor ligands + pegvisomant pharmacotherapy (Me)



ПЭГ – пэгвисомант.

уровень ИФР-1 индекса ≤ 1 как отправной точки для определения прогностической значимости предлагаемых предикторов, что закреплено в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях [28, 29]. Произвольная интерпретация параметров контроля акромегалии (ИФР-1 индекс < 1,2–1,3) сбивает шкалу пороговых значений, снижает предсказательную силу биомаркеров и затрудняет сравнение полученных результатов [30–32].

Важным аспектом является выделение приоритетных предикторов (или предикторной группы) с наибольшей предсказательной силой. С учетом недостаточной эффективности АС1 в неселективных группах наибольшее число биомаркеров ассоциировано с прогнозированием результативности их долгосрочного использования. Как следует из проведенного анализа, пациент-ориентированные предикторы не обладают достаточной предсказательной силой и потому зачастую используются в качестве составной части комплексной прогностической модели.

Возрастные параметры. Возрастные характеристики пациентов сохраняют свою актуальность в косвенном предсказании чувствительности к АС1 и степени агрессивности опухолевого образования, что обусловлено особенностями манифестации ПСО и РСО. Чем выше паспортный возраст, тем ниже активность заболелания и лучше ответ на прием АС1. По данным Испанского регистра, фенотип акромегалии у пациентов старше 65 лет включает: малый размер аденомы, уровень ГР ≤ 6 нг/мл, умеренно повышенный уровень ИФР-1 индекса ($1,9 \pm 0,8$) и хорошую чувствительность к АС1 [31]. В работе E.T. Durmus et al. среди предикторов хорошей чувствительности к АС1 выделялись: старший возраст пациентов, небольшое превышение показателей ГР и ИФР-1, малые размеры аденомы, наличие ПСО и гипопитенсивного сигнала на Т2-ВИ. Пороговые значения ГР и ИФР-1 при постановке диагноза $\leq 8,8$ нг/мл и $\leq 461,5$ нг/мл, величина ИФР-1 индекса – $\leq 1,8$, объем опухоли – $\leq 1,11$ см³ (все $p < 0,05$) [33].

Размеры опухоли. В исследовании L.M. Del Corso et al. оценивались клинические, лабораторные и радиологические характеристики пациентов в зависимости от максимального диаметра аденомы. Авторы пришли к выводу, что размер диаметра менее 20 мм является пороговым для прогнозирования меньшей морбидности и лучшей чувствительности к АС1 (ЦЗЛ ИФР-1 индекс $\leq 1,0$) [34]. В работе M. Shen et al. также подтверждено, что возраст старше 49 лет и максимальный диаметр опухоли менее 2 см свидетельствуют в пользу хорошей чувствительности к АС1 (критерием хорошего ответа на АС1 являлись достижение ИФР-1 индекса $\leq 1,0$ либо %ИФР-1 $\geq 50\%$ через 3 мес. лечения) [35].

Гормональная активность СО. В исследовании E. Coortmans et al. подчеркнута прогностическая ценность умеренного повышения исходного уровня ИФР-1 и величины снижения уровня ИФР-1 через 6 мес. лечения для подтверждения перспективности длительного приема АС1. С другой стороны, молодой возраст пациентов и высокий показатель ИМТ имели негативный прогноз успешного лечения АС1 (ЦЗЛ: ИФР-1 индекс $< 1,3$). Что же касается опухолевого объема, то чем он меньше, тем лучше чувствительность к АС1 [30]. По данным B. Biagetti et al., прогностическая значимость комплексной предикторной модели чувствительности к АС1, включающей базальные уровни ГР, ИФР-1 индекса, пол, максимальный диаметр и ИМТ, составила 0,82 при ЦЗЛ $< 1,2$ [31]. Полученные нами результаты подтверждают более высокую прогностическую значимость опухоль-ориентированных предикторов, что согласуется с литературными данными.

Рецепторная экспрессия. В исследовании M.-D. Ilie et al. в группе из 49 пациентов изучена ассоциация между выраженностью экспрессии 2-го и 5-го п/т СР, гранулированным рисунком, интенсивностью опухолевого сигнала на Т2-ВИ (визуальный способ) и чувствительностью к АС1 (%ИФР-1 $> 20\%$ через 6 мес.). Отмечено, что величина %ИФР-1 через 6 мес. положительно коррелировала с выраженностью экспрессии 2А п/т СР. Подчеркнуто, что ПСО и опухоли промежуточного типа

имели более выраженное снижение уровней ГР и ИФР-1 по сравнению с РСО. Гиперинтенсивные аденомы на Т2-ВИ отличались преимущественным доминированием 5-го п/т СР и отличались рефрактерностью к АС1 (%ИФР-1 $\leq 20\%$ через 6 мес.) [15]. По мнению O. Casar-Borota et al., количество баллов экспрессии 2-го п/т по IRS ≥ 7 (по шкале от 0 до 12) может служить предиктором нормализации уровня ИФР-1 на фоне лечения АС1 с чувствительностью 71% и специфичностью 100% [36]. Тем не менее в статье A.M. Berton et al. отмечается, что сочетание высокой экспрессии 2-го п/т СР с низким содержанием Е-кадгерина ассоциируется со слабой эффективностью АС1 (ИФР-1 индекс $\leq 1,0$), что, возможно, объясняется наличием в опухолевых клетках двух независимых регуляторов чувствительности к данному варианту лечения [37].

Интенсивность опухолевого сигнала. За последнее десятилетие появилось много исследований, подтверждающих прогностическую значимость количественных показателей низкой или высокой ОИОС на Т2-ВИ, ассоциированной с чувствительностью или рефрактерностью опухоли к АС1. В пионерской работе A. Heck et al. подтверждена высокая прогностическая сила данного метода для оценки возможности медикаментозного контроля акромегалии с AUC 0,861 [38]. В ходе сравнительного исследования M. Luo et al. было отмечено, что присутствие гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ и сниженной экспрессии 2-го п/т СР ($< 5,4$ балла по IRS) достоверно ассоциируется с низким ответом на лечение АС1 (ИФР-1 индекс > 1) независимо от гистологического подтипа [39]. Представленные данные согласуются с нашими результатами и указывают на перспективность дальнейших исследований.

Диагностическое тестирование. В исследовании S. Petersenn et al. была выявлена высокая прогностическая значимость между величиной снижения уровней ГР и ИФР-1 через 3 мес. и отдаленными результатами лечения АС1. Величины AUC составили 0,87 и 0,93 соответственно [19]. В обзорной статье M. Marques-Pamies et al. подчеркнута высокая прогностическая значимость функциональных проб с п/к введением октреотида. Динамика уровня ГР в ходе 2- и 6-часового теста позволяет предсказать результативность 3–6-месячного лечения АС1 (AUC 0,830 и 0,877 соответственно) [40]. В клико-морфологическом исследовании M.C. Gliga et al. проведено сопоставление данных 21 пациента, стратифицированных на чувствительную и резистентную группы по итогам 6-месячного лечения АС1. В качестве разделительного критерия оценивался уровень ИФР-1 индекса $<$ или $> 1,3$. Авторы также не выявили статистически значимых возрастно-половых и гормональных различий, ассоциированных с лечебным исходом. По данным ИГА, резистентная группа отличалась большим присутствием пациентов с РСО и малой экспрессией 2-го п/т СР по IRS (5,1 против 9,4 балла). Прогностическая сила выраженности экспрессии 2-го п/т СР в предсказании чувствительности к АС1 составила 0,8, Se – 0,83, Sp – 0,67, OT – 6 баллов [32]. В работе M. Marazuela et al.

подтверждена положительная корреляция между экспрессией 2-го п/т СР, величинами снижения уровней ГР и ИФР-1, а также степенью уменьшения опухолевого объема через 6 мес. лечения АС1. Прогностическая значимость экспрессии 2-го п/т СР составила 0,650, что совпадает с нашими данными [41].

Идентификация гистотипа СО. Точное определение морфологического варианта СО имеет принципиальное значение, поскольку позволяет предсказать биологическое поведение опухоли, ответ на МТ и отдаленные последствия. По данным литературы, ПСО отличаются присутствием гипоинтенсивного сигнала на Т2-ВИ, наличием высокой экспрессии 2-го п/т СР и проявляют хорошую чувствительность к АС1. Напротив, РСО, обладающие гиперинтенсивным опухолевым сигналом, низкой экспрессией 2-го п/т, высокой экспрессией 5-го п/т СР, отличаются рефрактерностью к АС1 и потому нуждаются в лечении ПЭГ и/или аналогом соматостатина 2-го поколения [42, 43].

В нашей работе представлена более широкая линейка предикторов морфофункционального статуса моногормональных соматотрофных опухолей, включая оценку интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ, клеточного состава, абсолютной (и относительной) экспрессии 2-го п/т СР, процента клеток с АТ к ГР, пропорцию клеток с ФТ, %ИФР-1 через 3–6 мес. МТ АС1, которые показали высокую прогностическую значимость при проведении кластеризации

и ROC-анализа. Предложенные пороговые значения опухоль-ориентированных биомаркеров позволят оптимизировать проведение дифференциально-диагностического поиска и выбор таргетного препарата.

ВЫВОДЫ

1. С учетом гетерогенности СО успешность МТ зависит от унификации целевых задач, диагностических протоколов и предварительной предикторной стратификации пациентов.

2. При сопоставлении разноплановых предикторов морфофункционального статуса СО и чувствительности к АС1 выделены приоритетные морфологические, радиологические и терапевтические биомаркеры, обладающие наибольшей прогностической значимостью.

3. Предложенные прогностические модели, а также рабочие таблицы пороговых значений могут быть использованы для верификации гистотипа СО и выбора адекватной лечебной стратегии.

4. Своевременная диагностика рефрактерного к лечению АС1 морфотипа СО и ранняя модификация фармакотерапии с назначением ПЭГ позволяет обеспечить стабильный контроль акромегалии у наиболее сложной категории пациентов с РСО.



Поступила / Received 03.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 10.10.2025

Список литературы / References

- Marrero-Rodríguez D, Moscona-Nissan A, Sidaui-Adissi J, Haidenberg-David F, Jonguitud-Zumaya E, de Jesus Chávez-Vera L, et al. The molecular biology of sporadic acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(3):101895. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101895>.
- Guaraldi F, Ambrosi F, Ricci C, Di Sciascio L, Ascoli S. Histopathology of growth hormone-secreting pituitary tumors: State of the art and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(3):101894. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101894>.
- Gluga MC, Tătăranu LG, Popescu M, Chinezu L, Pașcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2023;64(1):25–33. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>.
- Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(3):C1–C4. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0496>.
- Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):123–142. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>.
- Wang L, He X, Lu L, Chen L, Peng C, Shao C, Ge R. Clinicopathological Analysis of Densely and Sparsely Granulated Somatotroph Tumors of Pituitary. *World Neurosurg.* 2024;185:e713–e720. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.115>.
- Heng L, Liu X, Jia D, Guo W, Zhang S, Gao G et al. Preoperative prediction of granulation pattern subtypes in GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 2021;95(1):134–142. <https://doi.org/10.1111/cen.14465>.
- Rymuza J, Zhang Q, Bujko M. PIT-1/SF-1-positive pituitary tumors in patients with acromegaly: transcriptomic perspective. *Acta Neuropathol Commun.* 2025;13(1):174. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-02091-z>.
- Dottermusch M, Ryba A, Ricklefs FL, Flitsch J, Schmid S, Glatzel M et al. Pituitary neuroendocrine tumors with PIT1/SF1 co-expression show distinct clinicopathological and molecular features. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):16. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02686-1>.
- Mayr B, Buslei R, Theodoropoulou M, Stalla GK, Buchfelder M, Schöfl C. Molecular and functional properties of densely and sparsely granulated GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):391–400. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0134>.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>.
- Maroufi SF, Assar M, Khorasanizadeh M, Sabet FM, Sabahi M, Dabecco R et al. Assessment of multimodal treatment options in recurrent and persistent acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2024;168(1):13–25. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04658-7>.
- Puig-Domingo M, Marazuela M. Precision medicine in the treatment of acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2019;44(2):169–175. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02937-1>.
- Kasuki L, Lamback E, Antunes X, Gadelha MR. Biomarkers of response to treatment in acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(1):71–80. <https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2293107>.
- Ilie MD, Tabarin A, Vasiljevic A, Bonneville JF, Moreau-Grangé L, Schillo F et al. Predictive Factors of Somatostatin Receptor Ligand Response in Acromegaly-A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2982–2991. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac512>.
- Асаад В, Пачуашвили НВ, Урусова ЛС, Бондаренко ЕВ, Лапшина АМ, Уткина МВ и др. Роль иммуногистохимического анализа в повышении точности диагностики нейроэндокринных опухолей гипофиза. *Эндокринная хирургия.* 2025;19(1):13–22. <https://doi.org/10.14341/serg13007>.
- Асаад В, Пачуашвили НВ, Урусова ЛС, Бондаренко ЕВ, Лапшина АМ, Уткина МВ et al. The role of immunohistochemical analysis in improving the diagnosis accuracy of neuroendocrine tumors of the pituitary gland. *Endocrine Surgery.* 2025;19(1):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg13007>.
- Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017;20(1):116–120. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0788-8>.
- Анциферов МБ, Петрайкин АВ, Алексеева ТМ, Пронин ЕВ, Хоружая АН, Тамаева СМ. Современные возможности опухоли-ориентированной диагностики и лечения акромегалии. *Фарматека.* 2023;30(3):78–88. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
- Antsiferov MB, Petraikin AV, Alexeeva TM, Pronin EV, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Modern possibilities of tumor-oriented diagnosis and treatment for acromegaly. *Pharmateca.* 2023;30(3):78–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
- Petersenn S, Houchard A, Sert C, Caron PJ; PRIMARIS Study Group. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel

- 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2020;23(2):171–181. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.
20. Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ЕВ, Пронин ВС. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):26–38. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>. Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin EV, Pronin VS. Predictors of acromegaly clinical history and treatment effectiveness (based on Moscow Register Data). *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):26–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>.
 21. Nista F, Corica G, Castelletti L, Khorrami K, Campana C, Cocchiara F et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol*. 2021;12:677919. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>.
 22. Godlewska-Nowak M, Grochowska A, Zieliński G, Bogusławska A, Adamek D, Maksymowicz M et al. Quantitative and qualitative assessment of a pituitary neuroendocrine tumor's T2-signal intensity in acromegaly – a call for unification. *Front Endocrinol*. 2024;15:1441745. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1441745>.
 23. Пронин ЕВ, Пронин ВС, Анциферов МБ, Петрайкин АВ, Алексеева ТМ, Лапшина АМ и др. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации. *Медицинский совет*. 2024;(6):98–111. <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>. Pronin EV, Pronin VS, Antsiferov MB, Petraiikin AV, Alexeeva TM, Lapshina AM et al. Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first-generation somatostatin receptor ligands. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(6):98–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>.
 24. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E66–E71. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2609>.
 25. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol*. 2008;19(2):82–91. <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9029-z>.
 26. Liu CX, Wang SZ, Heng LJ, Han Y, Ma YH, Yan LF et al. Predicting Subtype of Growth Hormone Pituitary Adenoma based on Magnetic Resonance Imaging Characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 2022;46(1):124–130. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>.
 27. Wu N, Wu N, Wang N, Zhu Y. Progress in the pathogenesis and treatment of pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): From molecular mechanisms to emerging therapies. *Mol Cell Probes*. 2025;83:102039. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2025.102039>.
 28. Пржиалковская ЕГ, Мокрышева НГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Анциферов МБ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению акромегалии (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):215–249. <https://doi.org/10.14341/omet13153>. Przhiyalkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Melnichenko GA, Dedov II, Antsiferov MB et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and Metabolism*. 2024;21(2):215–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13153>.
 29. Melmed S, di Filippo L, Fleseriu M, Mercado M, Karavitaki N, Gurnell M et al. Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21:718–737. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01148-2>.
 30. Coopmans EC, Korevaar TIM, van Meyel SWF, Daly AF, Chanson P, Brue T et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):dgaa387. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>.
 31. Biagetti B, Iglesias P, Villar-Taibo R, Moure MD, Paja M, Araujo-Castro M et al. Factors associated with therapeutic response in acromegaly diagnosed in the elderly in Spain. *Front Endocrinol*. 2022;13:984877. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.984877>.
 32. Gliga MC, Chinezu L, Pascanu IM. Predicting Response to Medical Treatment in Acromegaly via Granulation Pattern, Expression of Somatostatin Receptors Type 2 and 5 and E-Cadherin. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8663. <https://doi.org/10.3390/ijms25168663>.
 33. Durmuş ET, Atmaca A, Kefeli M, Çalışkan S, Mete O, Aslan K et al. Age, GH/IGF-1 levels, tumor volume, T2 hypointensity, and tumor subtype rather than proliferation and invasion are all reliable predictors of biochemical response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly: A clinicopathological study. *Growth Horm IGF Res*. 2022;67:101502. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>.
 34. Del Corso LM, Mesa Junior CO, Andrade VFC, Fidalski SZK, Boguszewski CL. Diagnostic, therapeutic, and prognostic characteristics of patients with acromegaly according to tumor size at diagnosis. *Pituitary*. 2024;27(5):537–544. <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01432-w>.
 35. Shen M, Yang Y, He W, Qiao N, He M, Shou X et al. Efficacy and predictors of short-term first-generation somatostatin analog presurgical treatment in acromegaly: A hospital-based study of 237 cases. *Growth Horm IGF Res*. 2020;55:101354. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101354>.
 36. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, Nesland JM, Ramm-Petersen J, Lekva T et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1730–E1739. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2145>.
 37. Berton AM, Principe N, Bertero L, Baldi M, Bima C, Corsico M et al. Resistance to Somatostatin Analogs in Italian Acromegaly Patients: The MISS Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):25. <https://doi.org/10.3390/jcm12010025>.
 38. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(2):333–343. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0766-8>.
 39. Luo M, Yu J, Tang R. Immunological signatures and predictive biomarkers for first-generation somatostatin receptor ligand resistance in Acromegaly. *J Neurooncol*. 2024;167(3):415–425. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04620-7>.
 40. Marques-Pamies M, Gil J, Jordà M, Puig-Domingo M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102924. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102924>.
 41. Marazuela M, Martínez-Hernández R, Marques-Pamies M, Biagetti B, Araujo-Castro M, Puig-Domingo M. Predictors of biochemical response to somatostatin receptor ligands in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(4):101893. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101893>.
 42. Lim DST, Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly: A Review. *Endocr Pract*. 2022;28(3):321–332. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017>.
 43. Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordido F, Pascual-Corrales E et al. Pegvisomant and pasireotide in PRL and GH co-secreting vs GH-secreting Pit-NETs. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(7):e240043. <https://doi.org/10.1530/ERC-24-0043>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов
 Концепция и дизайн исследования – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, А.В. Петрайкин
 Написание текста – Е.В. Пронин, В.С. Пронин
 Сбор и обработка материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева, С.М. Тамаева
 Обзор литературы – Е.В. Пронин, В.С. Пронин
 Анализ материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, А.В. Петрайкин
 Статистическая обработка – Е.В. Пронин, В.С. Пронин
 Редактирование – М.Б. Анциферов, В.С. Пронин, А.В. Петрайкин
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Пронин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov
 Study concept and design – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Alexey V. Petraiikin
 Text development – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin
 Collection and processing of material – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Safi M. Tamaeva
 Literature review – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Material analysis – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Tatiana M. Alexeeva, Alexey V. Petraikin

Statistical processing – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Editing – Mikhail B. Antsiferov, Vyacheslav S. Pronin, Alexey V. Petraikin

Approval of the final version of the article – Evgeny V. Pronin

Информация об авторах:

Пронин Евгений Вячеславович, к.м.н., врач-эндокринолог эндокринологического отделения для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; proninev@zdrav.mos.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии, президент, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Петрайкин Алексей Владимирович, д.м.н., врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Алексеева Татьяна Марковна, врач-эндокринолог, заведующая эндокринологическим отделением для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Тамаева Сафи Мухтаровна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Pronin, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; proninev@zdrav.mos.ru

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Moscow Department of Health in Endocrinology, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Vyacheslav S. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Alexey V. Petraikin, Dr. Sci. (Med.), Radiologist, Leading Researcher, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Tatiana M. Alexeeva, Endocrinologist, Head of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Safi M. Tamaeva, Resident, The National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru

Рабдомиолиз как грозное осложнение первичного гиперальдостеронизма

Д.В. Реброва[✉], endocrinology@list.ru, С.Л. Непомнящая, В.Ф. Русаков, Е.А. Федоров, Л.М. Краснов, А.Р. Бахтиярова, О.И. Логинова, Р.А. Черников, И.В. Слепцов

Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154

Резюме

Рабдомиолиз является редким грозным осложнением первичного гиперальдостеронизма (ПГА), возникающим на фоне гипокалиемии. Своевременная диагностика ПГА как причины развития гипокалиемии является актуальной задачей для врачей различных специальностей. Прогрессирующая мышечная слабость как основной симптом развития поражения мышц является обязательным поводом для контроля электролитного баланса, а при выявлении гипокалиемии – дальнейшего обследования с целью выявления ее причин, а не только назначения симптоматической терапии. Представляем подробное описание двух случаев развития рабдомиолиза на фоне гипокалиемии. Пациентка 1, 45 лет, с повышением артериального давления (АД) до 220/120 мм рт. ст., не поддающимся коррекции на фоне трехкомпонентной гипотензивной терапии, с жалобами на головные боли, головокружения, потливость, выраженную мышечную слабость конечностей, боли в мышцах, поступила остро в стационар, где выявлены креатинфосфокиназа (КФК) 17204 МЕ/л (до 145), КФК-МВ 205 МЕ/л (до 24), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 889 Е/л (до 35), аланинаминотрансфераза (АЛТ) 232 Е/л (до 40), калий крови 2,0 ммоль/л (3,3–5,5). Неврологом, ревматологом исключена патология. Выявлена альдостерома правого надпочечника с нормализацией АД и уровня калия после адреналэктомии. Пациентка 2, 55 лет, с повышением АД 200/110 мм рт. ст., общей и мышечной слабостью, выраженными болями в мышцах и суставах конечностей, одышкой при физической нагрузке, ощущением перебоев в работе сердца, в течение 6 лет наблюдалась кардиологом, неврологом, ревматологом, с неоднократными госпитализациями, в т. ч. по поводу рабдомиолиза. Несмотря на повторяющуюся гипокалиемию, обследование надпочечников выполнено только после консультации эндокринолога в связи с потерей сознания на фоне гипогликемии. При обследовании выявлен первичный гиперпаратиреоз, двусторонний ПГА, узловый нетоксический зоб, микроаденома гипофиза. На пробе с 72-часовым голоданием гипогликемия не достигнута. Клинически установлен синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. В доступной литературе на русском и английском языке нами найдено описание менее 40 подобных случаев, описание которых также представлено в обсуждении.

Ключевые слова: мышечная слабость, тетрапарез, гипокалиемия, идиопатический гиперальдостеронизм, альдостерома, синдром МЭН1

Для цитирования: Реброва ДВ, Непомнящая СЛ, Русаков ВФ, Федоров ЕА, Краснов ЛМ, Бахтиярова АР, Логинова ОИ, Черников РА, Слепцов ИВ. Рабдомиолиз как грозное осложнение первичного гиперальдостеронизма. *Медицинский совет.* 2025;19(16):273–282. <https://doi.org/10.21518/ms2025-432>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhabdomyolysis as a dangerous complication of primary hyperaldosteronism

Dina V. Rebrova[✉], endocrinology@list.ru, Svetlana L. Nepomnyashchaya, Vladimir F. Rusakov, Elisey A. Fedorov, Leonid M. Krasnov, Alyuza R. Bakhtiyarova, Olga I. Loginova, Roman A. Chernikov, Ilya V. Sleptsov

Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia

Abstract

Rhabdomyolysis is a rare, dangerous complication of primary hyperaldosteronism (PHA) induced by hypokalemia. PHA is underdiagnosed because it does not have a specific, easily identifiable feature and clinicians can be poorly aware of the disease. Prompt diagnosis of PHA and the use of targeted treatment strategies mitigate aldosterone-specific target organ damage, such as rhabdomyolysis. Progressive muscle weakness, as the main symptom of the development of muscle damage, is a reason to monitor electrolyte balance. We present a detailed description of two cases of rhabdomyolysis with hypokalemia. Patient 1, 45 y.o., with an increase in blood pressure (BP) to 220/120 mmHg, which could not be corrected against the background of 3-component antihypertensive therapy, with complaints of headaches, dizziness, sweating, severe muscle weakness of the extremities, muscle pain, was acutely admitted to the hospital, where creatine phosphokinase (CPK) 17204 IU/L (up to 145), CPK-MB 205 IU/L (up to 24), AST 889 U/L (up to 35), ALT 232 U/L (up to 40), blood potassium 2.0 mmol/L (3.3–5.5). Neurologist, rheumatologist excluded pathology. Aldosteroma of the right adrenal gland was detected with normalization of BP and potassium levels after adrenalectomy. Patient 2, 55 y.o., with an increased BP of 200/110 mmHg, general and muscular weakness, severe pain in the muscles and joints of the extremities, shortness of breath during physical exertion, heart arrhythmia, was observed for 6 years by a cardiologist, neurologist, rheumatologist, with repeated hospitalizations, including for about rhabdomyolysis.

Despite recurrent hypokalemia, the adrenal gland examination was performed only after consultation with an endocrinologist due to loss of consciousness in case of hypoglycemia. The examination revealed primary hyperparathyroidism, bilateral PHA, non-toxic nodular goiter, pituitary microadenoma. Hypoglycemia was not achieved in the 72-hour fasting trial. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome has been established clinically. In the available literature in Russian and in English, we have found the description of less than 40 similar case reports. A detailed description of those cases is also provided.

Keywords: muscle weakness, hypokalemia, primary aldosteronism, bilateral hyperaldosteronism, aldosteroma, MEN1 syndrome

For citation: Rebrova DV, Nepomnyashchaya SL, Rusakov VF, Fedorov EA, Krasnov LM, Bakhtiyarova AR, Loginova OI, Chernikov RA, Sleptsov IV. Rhabdomyolysis as a dangerous complication of primary hyperaldosteronism. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(16):273–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-432>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, обусловленный повышенной выработкой минералокортикоидных гормонов корой надпочечников. Впервые ПГА описан в 1954 г. Джеромом Конном, связавшим артериальную гипертензию (АГ) и тяжелую гипокалиемию с наличием у пациентки опухоли надпочечника. В дальнейшем было установлено, что существует двусторонняя форма, или идиопатический гиперальдостеронизм, а также что у большинства пациентов с ПГА уровень калия находится в пределах референсных значений [1]. Тем не менее наиболее выраженная симптоматика заболевания и снижение качества жизни пациента чаще всего связаны с гипокалиемией.

Рабдомиолиз – потенциально опасный для жизни синдром, возникающий в результате распада поперечнополосатых мышечных волокон с высвобождением содержимого клеток в кровотоки [2]. Симптомы мышечной слабости и миалгии расцениваются как клинический синдром мышечного повреждения, связанный с развитием миоглобинурии, электролитных нарушений с последующим острым повреждением почек (ОПП) [3].

Рабдомиолиз чаще всего является вторичным по отношению к травме, чрезмерной мышечной нагрузке, инфекциям. Кроме того, он может быть вызван ятрогенными причинами, включая прием лекарственных препаратов. Реже развитию рабдомиолиза способствуют наследственные дефекты мышечных ферментов, а также эндокринные заболевания, такие как гипотиреоз, гипертиреоз, диабетический кетоацидоз и феохромоцитома. Еще одной причиной развития рабдомиолиза являются метаболические нарушения, в т. ч. гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия [3, 4]. В редких случаях рабдомиолиз может быть первым выраженным проявлением ПГА на фоне тяжелой гипокалиемии, при этом прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики как основной причины мышечных болей и слабости.

В одном из недавних обзоров литературы, посвященных развитию рабдомиолиза как осложнения ПГА, за период с 1976 до 2023 г. в PubMed, EMBASE, Google отмечено лишь 37 подобных случаев [3]. Учитывая редкость данной патологии, представляющей клинический интерес для широкого круга специалистов, представляем собственные клинические наблюдения развития рабдомиолиза на фоне гипокалиемии у пациентов со спорадическим ПГА и с альдостеромой в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1-го типа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Г., 45 лет, поступила в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (КВМТ СПбГУ) в августе 2019 г. с жалобами на периодическое повышение артериального давления (АД), максимально до 220/120 мм рт. ст., сопровождающееся давящей головной болью преимущественно в лобной и височной областях, головокружением, повышенной потливостью, выраженную мышечную слабость верхних и нижних конечностей, периодические боли в мышцах.

Из анамнеза известно, что эпизоды повышения АД пациентка стала отмечать в течение трех лет, при этом в последние полгода АГ приобрела постоянный характер, в связи с чем инициирована гипотензивная терапия периндоприлом 8 мг и амлодипином 10 мг/сут в составе комбинированного препарата, бисопрололом 5 мг/сут, а также дополнительный прием каптоприла по требованию. На этом фоне целевое АД не достигнуто, сохранялись частые повышения АД кризового характера максимально до 180–220/100–120 мм рт. ст.

Пациентка Г. была госпитализирована в терапевтический стационар по месту жительства с жалобами на головокружение, выраженную мышечную слабость в конечностях, боли в мышцах, ограничение объема движений (не могла поднять руки вверх, согнуть ноги в коленях, поднять голову с подушки, 4 дня до госпитализации не могла встать с постели), повышение АД до 200/120 мм рт. ст. Состояние больной оценивалось как тяжелое. При поступлении осмотрена неврологом, исключена острая неврологическая патология.

При лабораторном обследовании в стационаре в клиническом анализе крови выявлена гипохромная анемия со снижением уровня гемоглобина до 109 г/л (120–140). В биохимическом анализе крови уровни глюкозы, общего билирубина, общего белка были в пределах референсных значений, уровень креатинина – 63 мкмоль/л (50–80), мочевины – 4,9 ммоль/л (3,8–6,9), также в пределах нормальных значений. Выявлено выраженное повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) до 17204 МЕ/л (до 145), КФК-МВ до 205 МЕ/л (до 24), аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 889 Е/л (до 35), аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 232 Е/л (до 40), а также снижение уровня калия крови до 2,0 ммоль/л (3,3–5,5). Диагностирован острый рабдомиолиз на фоне гипокалиемии.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) на фоне синусового ритма с ЧСС 68 уд/мин выявлены желудочковая

экстрасистолия, временами вставочная по типу бигеминии, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, умеренные диффузные нарушения процессов реполяризации. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечались признаки гипертрофии левого желудочка, митральная недостаточность 1–2-й степени, небольшое количество жидкости в полости перикарда. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы и органов брюшной полости (ОБП) патологии не выявлено.

В стационаре проводилась инфузия раствора хлорида калия и сульфата магния, внутривенное введение пентоксифиллина с положительным клиническим эффектом в виде уменьшения болей в мышцах, небольшого увеличения мышечной силы. На этом фоне через 20 дней достигнуто снижение уровней КФК до 154 МЕ/л (до 145), КФК-МВ до 18 МЕ/л (до 24), нормализация уровня калия плазмы до 4,8 ммоль/л (3,3–5,5), однако при прекращении инфузионной терапии гипокалиемия рецидивировала – калий плазмы 2,65 ммоль/л (3,3–5,5).

Консультирована ревматологом, данных за ревматологическую патологию не получено. При проведении дополнительных исследований, по данным компьютерной томографии (КТ) органов забрюшинного пространства, выявлено гиподенсное новообразование правого надпочечника размером до 15 мм. Направлена на консультацию к эндокринологу.

При гормональном обследовании на фоне продолженного приема антигипертензивной терапии препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов медленных кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов выявлено повышение концентрации альдостерона плазмы до 697 пг/мл (25–392), при этом уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола крови утром находились в пределах референтных значений, составив 11 пг/мл (до 46) и 387,4 нмоль/л (171–536) соответственно. В суточной моче уровни метанефринов 20,9 мкг/сут (до 320) и норметанефринов 28,3 мкг/сут (до 390) не повышены.

Пациентка Г. выписана из терапевтического стационара по месту жительства с диагнозом «Аденома правого надпочечника (альдостерома?)». К терапии добавлен спиронолактон 25 мг/сут, калия аспаргината гемигидрат 0,7 г/сут и магния аспаргината гемигидрат 0,7 г/сут. Рекомендовано дальнейшее лечение в специализированном центре.

Далее пациентка Г. госпитализирована в КВМТ СПб-ГУ с сохраняющимися жалобами на периодическое повышение АД, сопровождающееся головной болью, головокружением, повышенной потливостью, выраженную мышечную слабость верхних и нижних конечностей, периодические боли в мышцах. На момент поступления принимала эналаприл 20 мг утром, бисопролол 5 мг утром, амлодипин 10 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром. При объективном осмотре состояние удовлетворительное, АД 130/80 мм рт. ст., пульс 62 ударов в 1 минуту, ритмичный. Сила в мышцах верхних и нижних конечностей снижена. Амбулаторно сохранялось кризовое повышение АД максимально до 220/120 мм рт. ст.

Лабораторно установлено повышение уровня альдостерона до 568 пг/мл (25–392) на фоне подавленного уровня ренина до 0,5 мкМЕ/мл (4,4–46,1), низконормального уровня калия крови 3,3 ммоль/л (3,3–5,5). Уровни креатинина 97,1 мкмоль/л (50–110), миоглобина 36,2 нг/мл (14,3–65,8) и КФК 132 Е/л (до 145) находились в пределах референтных значений. Скорость клубочковой фильтрации 60,77 мл/мин. После ночного теста с 1 мг дексаметазона получено адекватное подавление уровня кортизола до 27,87 нмоль/л (до 50).

Выполнен контроль ЭКГ и ЭхоКГ, данных за нарушение ритма не получено, отмечено улучшение процессов реполяризации по сравнению с исследованием из стационара по месту жительства. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру выявлены единичные одиночные наджелудочковые экстрасистолы (35 днем и 10 ночью), 57 эпизодов увеличения интервала PQ до 0,21–0,23 с эпизодов – преходящая АВ блокада 1-й степени. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов значимых патологических изменений не выявлено.

При контроле КТ с контрастированием в правом надпочечнике новообразование размером 15 x 12 x 15 мм, плотностью -13 HU, с накоплением контрастного вещества в артериальную фазу до +66 HU, в венозную – до +48 HU, выведением через 10 мин до +20 HU. Другие органы в зоне сканирования – без особенностей.

В связи с уровнем калия крови 3,3 ммоль/л (3,3–5,5) доза спиронолактона увеличена до 50 мг/сут, на фоне чего концентрация калия крови увеличилась незначительно до 3,4 ммоль/л (3,3–5,5). В связи с этим доза спиронолактона увеличена до 100 мг/сут, повышена дозировка принимаемых пероральных препаратов калия, на фоне чего достигнута стабилизация АД в пределах 100–130/60–80 мм рт. ст., отмечалось субъективное увеличение мышечной силы конечностей, отсутствие жалоб на мышечные боли, уровень калия крови составил 4,4 ммоль/л (3,3–5,5).

После стабилизации состояния пациентки и улучшения лабораторных показателей выполнена односторонняя ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (SARA) справа. Гистологическое заключение: светлоклеточная адренокортикальная аденома правого надпочечника.

В послеоперационном периоде были полностью отменены препараты калия и антигипертензивная терапия, на этом фоне АД 110–130/70–80 мм рт. ст., калий крови 4,2–4,3 ммоль/л (3,3–5,5). Выписана на 3-и сут. после операции без осложнений.

При динамическом наблюдении в течение года на фоне полной отмены терапии показатели АД сохранялись в пределах нормальных значений, отмечалось восстановление силы мышц верхних и нижних конечностей, отсутствие болевого мышечного синдрома. При контрольном лабораторном исследовании через 12 мес. после операции уровни альдостерона и калия крови находились в пределах референтных значений: альдостерон 34,2 пг/мл (18,8–256,7), ренин менее 0,5 (2,8–39,9), калий 4,6 ммоль/л.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Б., 55 лет, поступила в КВМТ СПбГУ с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, периодическое повышение АД максимально до 200/110 мм рт. ст. при фоновом АД 110–120/70–80 мм рт. ст., выраженную мышечную слабость в руках и ногах, одышку при физической нагрузке, ощущение перебоев в работе сердца, периодическое ощущение жара или зябкости, частые перемены настроения, плаксивость.

Из анамнеза известно, что повышение АД отмечала в последние 6 лет, периодически принимала каптоприл или моксонидин по требованию. Пять лет назад впервые появились боли в суставах кистей и стоп, выраженная слабость и боли в мышцах конечностей. При обследовании у ревматолога исключен ревматоидный артрит. Неврологом установлен диагноз полинейропатии неясного генеза, проводилась терапия карбамазепином и прегабалином, на фоне чего появились симптомы обострения хронического панкреатита, в связи с чем препараты были отменены. На фоне диеты по поводу панкреатита за 3 мес. снизила массу тела на 6–8 кг (с 65 до 57 кг при росте 153 см). В том же году перенесла иерсиниоз.

В связи с сохраняющимися болями в суставах 4 года назад госпитализирована в ревматологическое отделение, где исключены воспалительные артриты, установлен диагноз «Остеоартроз, остеохондроз поясничного отдела позвоночника, болезнь Де Кервена». Выполнялись инъекции дипроспана с положительным клиническим эффектом в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома.

После этого в течение года появились редкие эпизоды заторможенности сознания, купирующиеся сладким чаем, после чего в течение трех лет до настоящей госпитализации около 4–5 раз в год отмечались кратковременные эпизоды потери сознания.

Кроме того, следует отметить наличие мочекаменной болезни (МКБ) с молодого возраста с рецидивирующим течением, многократным хирургическим лечением: несколько дистанционных литотрипсий, трансуретральная эндоскопическая уретеролитотрипсия, контактная лазерная уретеролитотрипсия.

Впервые за 1,5 года до данной госпитализации в связи с развитием резкой боли в мышцах спастического характера, нарастанием болевого синдрома в суставах кистей и прогрессирующей мышечной слабостью, ограничением функциональной активности верхних и нижних конечностей пациентка госпитализирована в неврологическое отделение. При обследовании выявлено повышение уровней АЛТ до 75 Е/л (до 40), АСТ до 311 Е/л (до 35), КФК до 1215 Е/л (до 145), КФК-МВ до 115 МЕ/л (до 24), тест на тропонин отрицательный, снижение уровней калия до 1,5 ммоль/л (3,3–5,5) и глюкозы до 1,9 ммоль/л (3,5–5,8). Выполнена электронейромиография (ЭНМГ), при стимуляционном исследовании длинных нервов нижних конечностей нейрофизиологических данных за патологию периферического нейро-моторного аппарата не получено. Установлен диагноз «Полимиозит», рекомендован прием гидрохлорида аминокислоты.

В связи с сохранением выраженного болевого синдрома в мышцах, нарастанием мышечной и общей слабости, не купирующихся на фоне приема рекомендованной терапии, через 3 нед. повторно госпитализирована в неврологическое отделение другого стационара. При обследовании выявлено прогрессирующее повышение уровней АЛТ до 300 Ед/л (до 35), АСТ до 632 Ед/л (до 35), КФК до 796 Ед/л (до 145), КФК-МВ до 198 Ед/л (до 24), а также гипокалиемия до 1,7 ммоль/л (3,3–5,5). Переведена в ревматологическое отделение, где при контроле отмечалось сохранение гипокалиемии до 1,8 ммоль/л (3,3–5,5), в связи с чем пациентка получала препараты калия парентерально. В стационаре зафиксирован эпизод потери сознания, во время которого при измерении по глюкометру гликемия составила 1,5 ммоль/л, купировался введением раствора глюкозы. В связи с выявленной гипогликемией пациентка была консультирована эндокринологом.

При гормональном обследовании на фоне приема комбинированного препарата из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретика (азилсарта-на медоксомил и хлорталидон) альдостерона – 387 пг/мл (18,8–256,7) при уровне ренина 11 пг/мл (2,8–39,9), с повышением альдостерон-ренинового соотношения (АРС) до 35, на фоне достигнутой нормокалиемии до 3,6 ммоль/л (3,5–5,5). Уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче находился в пределах референсных значений. Также было выявлено повышение уровня паратгормона (ПТГ) до 88 пг/мл (15–65) на фоне нормального уровня общего кальция крови 2,47 ммоль/л (2,2–2,65) и выраженного дефицита 25ОН-витамина D 27,3 нмоль/л (75–250). Уровень гликированного гемоглобина находился в пределах референсных значений и составил 5,1%.

При УЗИ щитовидной железы выявлены узел верхнего полюса левой доли щитовидной железы 9 x 7 мм, конгломерат узлов центра левой доли 15 x 14 x 22 мм, узел центра правой доли 10 x 9 x 13 мм, по EU-TIRADS 2-я группа. В проекции левой околощитовидной железы визуализировано гипозоногенное округлое образование размером 9,2 x 4,8 мм.

При УЗИ ОБП и почек выявлены мелкие конкременты в желчном пузыре, в почках, киста левой почки.

При КТ шеи, органов грудной клетки и ОБП визуализировано образование в проекции левой доли щитовидной железы 9 x 7 мм; образование левого надпочечника 18 x 14 x 19 мм, плотностью -2 НУ, накапливающее контрастное вещество до +33 НУ, кистозные образования головки и петрификаты хвоста поджелудочной железы.

В связи с высокой клинической вероятностью синдрома МЭН 1-го типа выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при которой выявлена микроаденома гипофиза размерами до 3 мм. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) всего тела, с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) визуализировано образование размером до 10 мм по задней поверхности нижнего полюса левой доли щитовидной железы.

Выписана на терапии спиронолактоном 200 мг/сут, на фоне приема которого достигнуто целевое АД.

В стационаре по месту жительства инициирована терапия альфакальцидолом 1 мкг/сут. С целью дальнейшего обследования направлена в специализированный федеральный центр.

Госпитализирована в федеральный эндокринологический стационар. Выполнена отмена гипотензивной терапии и препаратов калия. При лабораторном обследовании данных за нарушение функции щитовидной железы и гипофиза получено не было: ТТГ – 0,7 мкМЕ/мл (0,25–3,5), кальцитонин – менее 1 пг/мл (0–4,8), СТГ – 0,24 нг/мл (0,06–6,9), ИФР-1 – 144,1 нг/мл (82–283), пролактин – 379,5 мкМЕ/мл (64–395). На фоне 12 ч голодания глюкоза крови составила 4,36 ммоль/л (3,8–5,9), инсулин – 4,58 мкМЕ/мл (2,6–24,9).

На фоне продолжающегося приема альфакальцидола 1 мкг/сут отмечалось прогрессивное увеличение уровней ПТГ до 146 пг/мл (15–65), кальция общего до 2,69 ммоль/л (2,2–2,55), в т. ч. альбумин-скорректированного кальция до 2,61 ммоль/л, остеокальцина до 66,57 нг/мл (11–43), С-концевого телопептида коллагена 1-го типа до 1,34 нг/мл (0,3–0,57), на фоне нормальных в крови уровней кальция ионизированного – 1,16 ммоль/л (1,13–1,31), 25ОН-витамина D – 87 нмоль/л (75–250), щелочной фосфатазы (ЩФ) – 191 Ед/л (до 240) и фосфора – 0,97 ммоль/л (0,81–1,31). Экскреция кальция с мочой не была повышена и составила 5,23 ммоль/сут (2,5–7,5).

При денситометрии данных за остеопороз получено не было: Т-критерий в области поясничного отдела позвоночника составил -1,4, в области шейки правой бедренной кости Т-критерий был -0,8.

Выполнены сцинтиграфия околощитовидных желез с Тс-99m-технетрилом и однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ОФЭТ-КТ), при которых визуализирован гиподенсивный участок 8 x 4 x 8 мм по заднелатеральному контуру левой доли, накапливающий радиофармпрепарат (РФП), что интерпретировано как возможный узел щитовидной железы или аденома околощитовидной железы.

Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) образования по задней поверхности левой доли щитовидной железы со смывом на ПТГ. По результатам цитологического исследования получен доброкачественный результат – по классификации Bethesda (2017 г.) II, в смыве с иглы концентрация ПТГ составила 571,4 пг/мл (15–65). Установлен первичный гиперпаратиреоз, рекомендовано оперативное лечение.

Принимая во внимание высокую клиническую вероятность гипогликемического синдрома, с учетом данных анамнеза для исключения органического гиперинсулинизма проведена проба с 72-часовым голоданием. Данных за гипогликемию и органический гиперинсулинизм не получено: при окончании пробы инсулин был 3,01 мкМЕ/мл (2,6–24,9), С-пептид – 1,45 нг/мл (1,1–4,4), гликемия – 3,8 ммоль/л (3,8–5,8).

При исследовании функции надпочечников уровни АКТГ и кортизола находились в пределах референсных значений, составив 13,56 пг/мл (7,2–63,3) и 211,4 нмоль/л (171–536) соответственно. Концентрация альдостерона в крови была значимо повышена до 1530 пмоль/л

(48,7–653,7) на фоне нормального уровня ренина плазмы 4,8 мЕд/л (2,8–39,9), АРС – 374, гипокалиемии до 2,8 ммоль/л (3,3–5,5).

Проведена проба с 2000 мл физиологического раствора: после пробы альдостерон 1400 пмоль/л – подавления не получено, подтвержден ПГА. Рассматривался вопрос о выполнении сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК), однако возможность проведения данного исследования на тот момент отсутствовала. Начата терапия спиронолактоном в дозе 50 мг/сут.

Амбулаторно после выписки в связи с развитием гиперкалиемии препарат был отменен, однако без терапии уровень калия снизился ниже референсного диапазона, в связи с чем прием спиронолактона в дозе 25 мг/сут был возобновлен. Принимая во внимание нарастание общей слабости, пациентка самостоятельно увеличила дозу до 50 мкг/сут, на фоне чего отмечала субъективное улучшение самочувствия. Также принимала рамиприл 10 мг и амлодипин 5 мг/сут. На этом фоне АД 110/70 мм рт. ст., по данным различных лабораторных исследований – нормокалиемия и гиперкалиемия (5,0–5,5 ммоль/л).

Учитывая отсутствие возможности выполнения ССЗВК пациентке с подтвержденным ПГА, принято решение о проведении хирургического лечения – адреналэктомии слева.

Пациентка госпитализирована в КВМТ СПбГУ. Выполнен контроль КТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастированием, при котором визуализированы мелкие кальцинаты паренхимы во всех отделах поджелудочной железы, киста дорзального отдела головки поджелудочной железы 17,5 x 11,5 мм без признаков патологического накопления контрастного препарата, без визуализируемой связи с вирсунговым протоком. Очаговых гиперваскулярных образований в ткани поджелудочной железы не выявлено. Правый надпочечник не был изменен, толщина ножек до 3,5 мм. Снаружи от медиальной ножки левого надпочечника визуализировано патологическое образование с четкими ровными контурами размерами 15,8 x 15 x 11,5 мм (рисунк), умеренно диффузно неоднородной структуры с плотностью от -16 до +10 HU, в артериальную фазу накапливающее контрастное вещество до 59–73 HU, в венозную – до 42–64 HU, в отсроченную – до 5–33 HU. Кроме того, в паренхиме левой почки выявлены множественные кисты размером до 20 мм (Bosniak I), в чашечках обеих почек множественные полиморфные конкременты размерами до 6 мм с плотностью до 1045 HU. Структурных изменений других органов в зоне сканирования выявлено не было.

В КВМТ СПбГУ выполнена однопортовая ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (SARA) слева. Гистологическое заключение: адренокортикальная светлоклеточная аденома левого надпочечника (1,8 см). В послеоперационном периоде отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности общей слабости, постепенное нарастание мышечной силы. Боли в мышцах пациентку не беспокоили. Интересен тот факт, что после адреналэктомии на фоне отмены спиронолактона и препаратов калия у пациентки развилась гиперкалиемия до 5,63 ммоль/л (3,5–5,5). При повторном контроле уровень калия составил 5,51 ммоль/л (3,5–5,5).

- **Рисунок.** Пациентка Б., 55 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием
- **Figure.** Patient B., 55 years old. Computed tomography of the abdominal organs and retroperitoneal space with contrast



А – аксиальная плоскость, В – сагиттальная плоскость, С – фронтальная плоскость. Новообразование левого надпочечника маркировано стрелкой

Пациентка выписана на четвертые сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендацией контроля уровня калия еженедельно.

Через 1 мес. после адrenaлэктомии повторно госпитализирована в КВМТ СПбГУ для хирургического лечения по поводу первичного гиперпаратиреоза, осложненного мочекаменной болезнью, остеопенией осевого скелета, хроническим калькулезным панкреатитом, хроническим гастродуоденитом. При поступлении состояние удовлетворительное, слабости, мышечных болей не отмечает, паратгормон – 10,7 пмоль/л (1,3–9,3), кальций ионизированный – 1,46 ммоль/л (1,13–1,31), калий – 5,0 ммоль/л (3,5–5,1). Выполнена двусторонняя ревизия шеи, удаление аденомы левой нижней околощитовидной железы 1,1 см, установлены маркировочные клипсы в местах локализации остальных околощитовидных желез. Учитывая отсутствие визуальных изменений остальных околощитовидных желез, принято решение об отказе от субтотальной паратиреоидэктомии. На следующий день после операции паратгормон составил 3,0 пмоль/л (1,3–9,3), кальций ионизированный – 1,35 ммоль/л (1,13–1,31). Пациентка выписана с рекомендациями приема карбоната кальция 1500 мг/сут и альфакальцидола 1 мкг/сут под амбулаторное наблюдение эндокринолога и хирурга.

Через 1 мес. при лабораторном исследовании паратгормон – 8,3 пмоль/л (1,3–9,3), кальций ионизированный – 1,28 ммоль/л (1,13–1,31). Дозировка альфакальцидола снижена до 0,5 мкг/сут, карбоната кальция – до 1000 мг/сут. Продолжено динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рабдомиолиз – это асептический некроз скелетных мышц, который часто может быть массивным, что особенно характерно для пациентов пожилого возраста [5]. Существует три основные группы причин рабдомиолиза: травматическое или мышечное сдавление (например, синдром раздавливания), нетравматическое напряжение (например, гипертермия) и нетравматическое ненагрузочное воздействие (например, воздействие лекарств или токсинов, инфекция или электролитные нарушения) [6]. Гипокалиемия является одной из редких признанных причин рабдомиолиза [5].

Отмечено, что выраженное повреждение клеток мышечной ткани развивается при уровне калия крови менее 2,5 ммоль/л и сопровождается повышением уровня КФК, миоглобина крови. Клинически данное состояние характеризуется развитием утомляемости, тошноты, рвоты, мышечной слабости, синдромом «беспокойных ног» и миалгией, а в последующем при уровне калия крови менее 2 ммоль/л возможным развитием острого повреждения функции почек за счет массивной миоглобинурии [3, 7]. При позднем выявлении гипокалиемии могут развиваться грозные осложнения вплоть до дыхательной недостаточности и смерти [2].

В основе предполагаемого механизма рабдомиолиза при гипокалиемии лежит неспособность мышц высвободить калий во время их сокращения и последующее сужение прилегающих артериол, что приводит к повреждению мышц, ишемии и некрозу [2].

Одной из причин гипокалиемии с развитием рабдомиолиза на фоне беременности является почечный тубулярный ацидоз, однако механизм данного процесса до сих пор неизвестен. Так, в одной из работ описывается 27-летняя женщина на 37-й нед. беременности с жалобами на слабость рук и ног, миалгию и болезненные мышечные судороги в течение 5 дней без признаков мышечной атрофии. При обследовании выявлены снижение калия крови до 2,0 ммоль/л (3,5–5,0) при нормальном уровне натрия – 139,5 ммоль/л (135–145), снижение бикарбоната до 16 ммоль/л (22–32), гипоальбуминемия до 3,2 г/дл (3,4–5,0) с повышением АСТ до 194 Е/л (15–37) и АЛТ до 124 Е/л (0–65). Анионный разрыв сыворотки составлял 13,6 мэкв/л (3–11), что при сниженном бикарбонате позволяет предположить почечный канальцевый ацидоз. Состояние было купировано на фоне гидратации, коррекции метаболического ацидоза и введения препаратов калия [2].

Частой эндокринной причиной развития гипокалиемии является ПГА, клинические проявления которого включают в себя АГ, выраженную общую и мышечную слабость [7]. Несмотря на неспецифичность клинической симптоматики, пациенты с подобными признаками должны быть обследованы с целью исключения вторичных причин АГ и наличия электролитных нарушений. Однако до настоящего времени низкая осведомленность врачей различных специальностей о распространенности ПГА, нацеленность на гормональное обследование только при выявлении инциденталомы

надпочечника приводит к тому, что подозрение в отношении эндокринного генеза АГ возникает лишь при сочетании с мышечной болью и слабостью, индуцированных гипокалиемией. Однако следует отметить, что рабдомиолиз развивается крайне редко. В исследовании A. Zavatto проанализированы 22 случая тяжелого гипокалиемического рабдомиолиза при ПГА, описанные в литературе с 1976 по 2015 г., что подтверждает редкость данного осложнения [8].

ПГА – распространенная, но значительно недооцениваемая причина развития АГ, ассоциированная с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Тем не менее в литературе встречаются лишь разрозненные описания клинических случаев рабдомиолиза при ПГА. При этом в большинстве проанализированных публикаций пациентами являлись женщины на 4–5-м десятке жизни [3, 7–12], что соответствует и представленным нами случаям, в связи с чем представляется целесообразным рассматривать эту половозрастную категорию в качестве группы высокого риска по развитию рабдомиолиза в случае выявления гипокалиемии на фоне ПГА.

Сроки постановки диагноза ПГА от начала развития АГ разнятся. Длительность т. н. доклинической фазы зависит от типа заболевания. Так, при альдостерон-продуцирующей аденоме более тяжелая АГ и более частое развитие гипокалиемии приводят к тому, что диагноз устанавливается в среднем на 1–3 года раньше, чем при идиопатическом гиперальдостеронизме, характеризующемся более мягким течением, с развитием гипокалиемии не более чем у 40% пациентов, что приводит к нередкой задержке диагностики ПГА более чем на 10 лет [9, 13]. У представленных нами пациенток с альдостеромами сроки постановки диагноза от начала повышения АД составили 3 и 6 лет. При этом у второй пациентки гипокалиемия как причина нарастающей мышечной слабости и болей в мышцах была выявлена спустя более чем 3 года после появления первых симптомов, несмотря на многочисленные консультации и обследования у невролога и ревматолога.

Задержка диагностики ПГА может быть ассоциирована не только с редким жизнеугрожающим состоянием в виде рабдомиолиза на фоне гипокалиемии, а также и с другими, более распространенными осложнениями. Гипертрофия левого желудочка прогрессирует при ПГА быстрее, чем при эссенциальной АГ [10]. Риск фибрилляции предсердий повышается на 18% за каждый год задержки диагностики [11]. У 45% пациентов с задержкой диагностики более 10 лет развивается хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше [10]. Кроме того, есть данные об ассоциированных метаболических нарушениях с возрастанием распространенности инсулинорезистентности в 2,5 раза при длительности ПГА более 7 лет по сравнению с ранней диагностикой [12]. Все эти данные диктуют необходимость более широкой осведомленности врачей с целью обязательного проведения скрининга населения в группах риска.

Оба описанных нами случая подтверждают данные литературы о развитии рабдомиолиза при тяжелой гипокалиемии с уровнем калия крови менее 2,5 ммоль/л. Так, в первом случае при остром развитии рабдомиолиза с тяжелым состоянием пациентки уровень калия крови составил

2,0 ммоль/л, тогда как во втором случае запущенной диагностики с более длительным постепенным нарастанием симптоматики данный показатель снизился до 1,7 ммоль/л. Несмотря на позднюю диагностику ПГА на фоне развившегося тяжелого осложнения в виде рабдомиолиза, экстренная медицинская помощь в большинстве случаев приводит к регрессу имевшейся симптоматики, а дальнейшее хирургическое лечение при односторонней форме – к их полному излечению, консервативное лечение при двусторонней форме – к компенсации состояния.

Интересен факт, что как в описанных в литературе, так и в представленных нами случаях развитие рабдомиолиза не зависело от уровня альдостерона или АРС. Так, в работе A. Maung у пациентки 42 лет с жалобами на проксимальную мышечную слабость рук и ног, повышение АД на фоне гипокалиемии до 2,1 ммоль/л (3,5–5,5), метаболического алкалоза, повышения КФК и миоглобина в моче повышение уровня альдостерона было невысоким – до 424,6 пмоль/л (97,3–384,2), так же как и снижение концентрации ренина – до 1,3 нг/мл (1,8–59,4), АРС 11,8, что характерно для «серой зоны». Однако ПГА как причина снижения уровня калия крови был подтвержден тестом с нагрузкой физиологическим раствором и ССЗБК, а также клинически нормотензией и нормокалиемией после адреналэктомии с опухолью [14]. Во втором случае пациентки Б. повышение уровня альдостерона также было невысоким – до 387 пг/мл (18,8–256,7). Однако анализ был сделан без предшествующей отмены антигипертензивной терапии. В ряде работ также обращено внимание на влияние приема ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые могут маскировать биохимические признаки ПГА, обуславливая позднюю диагностику [9, 12].

Важным фактором риска развития рабдомиолиза при ПГА является наличие диуретиков в составе гипотензивной терапии. В представленном нами случае пациентка Б. на момент развития рабдомиолиза получала комбинированную антигипертензивную терапию, состоявшую из азилсартана и хлорталидона. В трудах, представленных С. Chen, A. Goto, С. Wu, описано развитие рабдомиолиза на фоне гипокалиемии, индуцированной приемом тиазидных диуретиков [7, 14–16]. В работе A. Zavatto у 8 из 22 пациентов в состав гипотензивной терапии также входили мочегонные препараты [8]. Петлевые и тиазидные диуретики активируют эпителиальные натриевые каналы и повышают активность натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, повышая реабсорбцию натрия и стимулируя экскрецию калия. Кроме того, гиповолемия вследствие приема мочегонных препаратов самостоятельно приводит к вторичной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что усиливает альдостерон-опосредованную экскрецию калия. Данные патогенетические механизмы способствуют развитию гипокалиемии, вплоть до тяжелой, у пациентов с ПГА даже при условии нормокалиемии до начала терапии. Согласно актуальным клиническим рекомендациям гипокалиемия, индуцированная приемом диуретиков, является показанием к обследованию на ПГА. Дополнительно следует обратить внимание врачей на возможность развития

в этой группе риска хоть и редкого, но жизнеугрожающего осложнения в виде рабдомиолиза, в связи с чем целесообразен тщательный сбор анамнеза, а также контроль не только уровня калия крови на фоне приема или отмены мочегонных препаратов, но и КФК, КФК-МВ и по возможности миоглобина.

В представленном втором клиническом наблюдении у пациентки Б. лабораторно были выявлены повышенные показатели ПТГ, что в сочетании с гиперкальциемией подтвердило наличие первичного гиперпаратиреоза. Характерное сочетание первичного гиперпаратиреоза, аденомы (альдостеромы) надпочечника, узлового нетоксического зоба и микроаденомы гипофиза позволило установить клинически синдром МЭН 1-го типа. В работе J. Martínez у женщины 42 лет с рабдомиолизом на фоне гипокалиемии вследствие подтвержденной односторонней формы ПГА был выявлен высокий уровень ПТГ до 180 пг/мл (10–65) при нормальном уровне 25ОН-витамина D 47,7 нг/мл (30–100), что позволяет предположить сочетание с первичным гиперпаратиреозом, однако данных о дальнейшем обследовании и выявлении причины повышения ПТГ не описано [3]. ПГА является редким компонентом синдрома МЭН 1-го типа, встречается примерно в 1–5% случаев [17]. В ретроспективном анализе 108 пациентов с МЭН 1-го типа в работе С. Pieterman частота ПГА составила 1,8% [18]. Примечательно, что распространенность первичного гиперпаратиреоза в данном исследовании составила всего 80%, что намного ниже общепринятых представлений о пенетрантности 100% к 50 годам жизни [19]. При синдроме МЭН 1-го типа чаще встречается нормокалиемический вариант ПГА [20], поэтому тяжелая гипокалиемия с развитием рабдомиолиза при ПГА в составе синдрома МЭН 1-го типа, как в представленном нами втором случае, является крайней редкостью.

Согласно современным клиническим рекомендациям «золотым стандартом» дифференциальной диагностики односторонней и двусторонней форм ПГА является ССЗБК [21]. Исследование показано лицам старше 35 лет с лабораторно верифицированным ПГА, а также при желании пациента рассмотреть вопрос оперативного лечения при односторонней форме заболевания. Однако необходимость выполнения данной процедуры в специализированном центре опытным высококвалифицированным хирургом, техническая сложность хирургической манипуляции, особенно в отношении катетеризации вены правого надпочечника, что обуславливает высокий процент неуспешности исследования, а также ее высокая стоимость приводят к трудности соблюдения данной рекомендации [22]. В представленных нами клинических случаях отсутствовала возможность проведения ССЗБК, в связи с чем, принимая во внимание визуализированное одностороннее поражение надпочечника, было принято решение об оперативном лечении. Следует учитывать риск ошибки вследствие возможной дискордантности данных КТ и ССЗБК, поэтому принятие решения об адреналэктомии в подобных случаях должно приниматься коллегиально, а также совместно с пациентом с информированием о возможных рисках персистенции или рецидива заболевания. Трудность выполнения

катетеризации надпочечниковых вен является распространенной международной проблемой, в связи с чем хирургическая тактика была принята и в ряде других описанных схожих случаях [4, 23].

При отказе пациента или невозможности выполнения оперативного лечения при альдостероме надпочечника рекомендовано проведение консервативной терапии с целью нормализации уровня калия и достижения целевого АД. Кроме того, на фоне терапии спиронолактоном целесообразен контроль уровня ренина с поддержанием его в пределах референсного диапазона. Консервативная терапия также эффективна в профилактике развития гипокалиемии, а, соответственно, ее осложнения – рабдомиолиза [8, 24–26]. Выбор консервативной тактики ведения предпочтителен при двусторонней форме ПГА, а также возможен при отказе от оперативного лечения пациентов с односторонней формой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабдомиолиз, т. е. асептический некроз поперечнополосатых мышц с выходом из клеток миоглобина и других внутриклеточных компонентов, является грозным состоянием с потенциальным летальным исходом на фоне острого повреждения почек. Одной из причин развития рабдомиолиза является тяжелая гипокалиемия, которая может встречаться при ПГА. Подобная ситуация является редкой, однако найденные в литературе описания и наши собственные наблюдения показывают необходимость обязательного обследования пациентов с повышением АД и прогрессирующей мышечной слабостью с целью исключения ПГА. Купирование симптомов рабдомиолиза и нормализация лабораторных показателей могут быть достижимы на фоне консервативной, в т. ч. инфузионной, терапии препаратами калия и магния, антиоксидантами, антагонистами минералкортикоидных рецепторов, однако стойкая ремиссия возможна только при лечении основного заболевания. При лабораторном подтверждении первичного поражения надпочечников как источника гипокалиемии, согласия пациента на оперативное лечение в случае выявления односторонней формы заболевания пациентам старше 35 лет рекомендуется выполнение ССЗБК с целью латерализации процесса. Альдостерон-продуцирующие опухоли чаще всего имеют малые размеры, в связи с чем эндоскопические хирургические техники являются предпочтительными. В представленных случаях адреналэктомия была выполнена малоинвазивным однопортовым ретроперитонеоскопическим доступом. При двусторонней форме или категорическом отказе пациента от хирургического лечения возможна консервативная терапия антагонистами минералкортикоидных рецепторов, направленная на нормализацию уровня калия и купирование симптоматики. Однако в этой ситуации необходимо постоянное наблюдение за пациентом с целью достижения целевого АД и контроля электролитного баланса.



Поступила / Received 18.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Список литературы / References

1. Реброва ДВ, Ворохобина НВ, Баранов ВЛ, Великанова ЛИ. Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):212–223. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-212-223>.
Rebrova DV, Vorokhobina NV, Baranov VL, Velikanova LI. The method of differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism by high performance liquid chromatography. *Arterial Hypertension*. 2017;23(3):212–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-212-223>.
2. Srisuttayasathien M. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis as a result of distal renal tubular acidosis in a pregnant woman: a case report and literature review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:947617. <https://doi.org/10.1155/2015/947617>.
3. Díaz-López EJ, Villar-Taibo R, Rodríguez-Carnero G, Fernandez-Pombo A, García-Peino R, Blanco-Freire MN et al. Should we suspect primary aldosteronism in patients with hypokalaemic rhabdomyolysis? A systematic review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1257078. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1257078>.
4. Martínez JJ, Oliveira CL, Meneses AL, Rodríguez SA, Corrales PP, López AH, Romero FB. Rhabdomyolysis due to primary hyperaldosteronism. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(8):431–434. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)72715-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)72715-9).
5. Лукьянчиков ВС. Гипокалиемия. *ПМЖ*. 2019;1(1):28–32. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Gipokaliemiya>.
Lukyanichikov VS. Hypokaliemia. *RMJ*. 2019;1(1):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Gipokaliemiya>.
6. Torres PA, Helmsstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015;15(1):58–69. Available at: <https://www.ochsnerjournal.org/content/15/1/58>.
7. Chen CT, Wang YC, Lin CM. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis caused by adrenal tumor-related primary aldosteronism: a report of 2 cases. *Am J Case Rep*. 2021;22:e929758. <https://doi.org/10.12659/AJCR.929758>.
8. Zavatto A, Concistrè A, Marinelli C, Zingaretti V, Umbro I, Fiacco F et al. Hypokalemic rhabdomyolysis: A rare manifestation of primary aldosteronism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:3910–3916. Available at: <https://www.europeancasejournal.org/article/9677>.
9. Dogra P, Bancos I, Young WF Jr. Primary Aldosteronism: A Pragmatic Approach to Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(8):1207–1215. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.04.023>.
10. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4).
11. Hundemer GL. How common is primary aldosteronism? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(3):353–360. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000702>.
12. Mulatero P, Bertello C, Veglio F, Monticone S. Approach to the Patient on Antihypertensive Therapy: Screen for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3175–3181. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac460>.
13. Реброва ДВ, Ворохобина НВ, Великанова ЛИ. Значение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в диагностике первичного гиперальдостеронизма. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(4):21–25. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20146421-25>.
Rebrova DV, Vorokhobina NV, Velikanova LI. The value of high effective liquid chromatography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;6(4):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov20146421-25>.
14. Maung AC, Kerwen AK, Ching LP. Hypokalaemic rhabdomyolysis as initial presentation of primary aldosteronism. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021;51(2):149–152. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2021.211>.
15. Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Minowada S, Aibe H, Hasuo K et al. Primary aldosteronism associated with severe rhabdomyolysis due to profound hypokalemia. *Intern Med*. 2009;48(4):219–223. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1444>.
16. Wu C, Xin J, Xin M, Zou H, Jing L, Zhu C, Lei W. Hypokalemic myopathy in primary aldosteronism: A case report. *Exp Ther Med*. 2016;12:4064–4066. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3864>.
17. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Cardot-Bauters C, Rohmer V, Young J et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):269–279. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0679>.
18. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2367–2374. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01968>.
19. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol*. 2019;10:339. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>.
20. Obata Y, Takayama K, Maruo Y, Yamaguchi H, Fujii K, Hata S et al. Coexistence of Renin-independent Aldosterone Secretion and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Within a Family. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac009. <https://doi.org/10.1210/jendo/bvac009>.
21. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>.
22. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2799–2811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.057>.
23. Kotsaftis P, Savopoulos C, Agapakis D, Kiparoglou R, Hatzitolios A. Hypertension associated with rhabdomyolysis may also be caused by unilateral adrenal hyperplasia. *J Clin Hypertens*. 2009;11(3):168–169. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00091.x>.
24. Dyrnishi B, Oлдashi T, Rista E, Furera J, Ylli D, Ylli A. Severe hypokalemia induced rhabdomyolysis by primary hyperaldosteronism coexistent with recurrent bilateral renal calculi. *Acta Endocrinol*. 2017;13(2):228–231. <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.228>.
25. Karunaratna WSG, Dilhani PDW, Edirisinghe LU, Sumanatilleke M, Weeraratna T, Bodinayake CK. Hypokalaemia-induced rhabdomyolysis as the presenting feature of primary hyperaldosteronism. *Galle Medical Journal*. 2013;18(2):28–30. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4038/gmj.v18i2.6199>.
26. Tsai WT, Chen YL, Yang WS, Lin HD, Chien CC, Lin CL et al. Primary aldosteronism associated with severe hypokalemic rhabdomyolysis. *Hormones*. 2012;11(4):505–506. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1385>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Реброва

Концепция и дизайн исследования – В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов

Написание текста – Д.В. Реброва, А.Р. Бахтиярова, С.Л. Непомнящая

Сбор и обработка материала – Е.А. Федоров, О.И. Логинова, Р.А. Черников, И.В. Слепцов

Обзор литературы – Д.В. Реброва, А.Р. Бахтиярова

Анализ материала – Д.В. Реброва, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов

Редактирование – Д.В. Реброва, С.Л. Непомнящая

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.В. Реброва

Contribution of authors:

Concept of the article – Dina V. Rebrova

Study concept and design – Vladimir F. Rusakov, Leonid M. Krasnov

Text development – Dina V. Rebrova, Svetlana L. Nepomnyashchaya, Alyuza R. Bakhtiyarova

Collection and processing of material – Elisey A. Fedorov, Olga I. Loginova, Roman A. Chernikov, Ilya V. Sleptsov

Literature review – Dina V. Rebrova, Alyuza R. Bakhtiyarova

Material analysis – Dina V. Rebrova, Vladimir F. Rusakov, Leonid M. Krasnov

Editing – Dina V. Rebrova, Svetlana L. Nepomnyashchaya

Approval of the final version of the article – Dina V. Rebrova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Реброва Дина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринной хирургии, врач-эндокринолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; Scopus Author ID: 57195152806; Researcher ID: AHD-5099-2022; SPIN-код: 6284-9008; endocrinology@list.ru

Непомнящая Светлана Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры хирургии, врач-хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0003-4897-6144>; Researcher ID: E-5875-2017; SPIN-код: 9746-9724; nsmapo@inbox.ru

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н., начальник учебно-образовательного отдела, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; Scopus Author ID: 7003572477; SPIN-код: 355848; krasnov.surg@mail.ru

Федоров Елисей Александрович, к.м.н., врач-хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; Scopus Author ID: 57190018578; SPIN-код: 5673-2633; elick@yandex.ru

Бахтиярова Алюза Рамильевна, сотрудник учебно-образовательного отдела, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-5531-423X>; SPIN-код: 1305-4902; alyuza_endo@mail.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н., врач-эндокринолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530; rusvf@mail.ru

Логинова Ольга Ивановна, врач-рентгенолог, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-2484-4895>; SPIN-код: 9280-8145; РИНЦ Author ID: 1133916; olga7.smirnova@gmail.com

Черников Роман Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринной хирургии, заведующий отделением эндокринной хирургии, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; Scopus Author ID: 57190294900; Researcher ID: AAZ-1549-2021; SPIN-код: 7093-1088; yaddd@yandex.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринной хирургии, врач-хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; Scopus Author ID: 57216017997; Researcher ID: F-1670-2019; SPIN-код: 2481-4331; newsurgery@yandex.ru

Information about the authors:

Dina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Endocrine Surgery Department, Endocrinologist, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; Scopus Author ID: 57195152806; Researcher ID: AHD-5099-2022; endocrinology@list.ru

Svetlana L. Nepomnyashchaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Surgery Department, Surgeon, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4897-6144>; Researcher ID: E-5875-2017; nsmapo@inbox.ru

Leonid M. Krasnov, Dr. Sci. (Med.), Head of Educational Department, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; Scopus Author ID: 7003572477; krasnov.surg@mail.ru

Elisey A. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Surgeon, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; Scopus Author ID: 57190018578; elick@yandex.ru

Alyuza R. Bakhtiyarova, Researcher of Educational Department, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5531-423X>; alyuza_endo@mail.ru

Vladimir F. Rusakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; rusvf@mail.ru

Olga I. Loginova, Radiologist, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2484-4895>; olga7.smirnova@gmail.com

Roman A. Chernikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Endocrine Surgery Department, Head of Endocrine Surgery Department, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; Scopus Author ID: 57190294900; Researcher ID: AAZ-1549-2021; yaddd@yandex.ru

Ilya V. Sleptsov, Dr. Sci. (Med.), Head of Endocrine Surgery Department, Surgeon, Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; Scopus Author ID: 57216017997; Researcher ID: F-1670-2019; newsurgery@yandex.ru

Значимость некоторых лейкоцитарных индексов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию

С.А. Суханов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

О.В. Занозина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

А.А. Мосина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>, anna.mosina.99@bk.ru

И.Д. Капранова¹, <https://orcid.org/0009-0007-3372-5437>, ikapranova5@gmail.com

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Одним из механизмов развития сахарного диабета 2-го типа является хроническое низкоинтенсивное воспаление. С целью объективизации данного процесса используются некоторые лейкоцитарные индексы (отношение нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам – PLR, отношение лимфоцитов к моноцитам – LMR, отношение моноцитов к лимфоцитам – MLR, а также индекс системного иммунного воспаления SII (рассчитывается с учетом нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов) с учетом наличия у больных с сахарным диабетом как микрососудистых, так и макрососудистых поздних осложнений. Новая коронавирусная инфекция значительно увеличивает процесс воспаления, при этом многие лейкоцитарные индексы являются прогностическими маркерами исхода заболевания. В статье приведены последние данные о значимости маркеров воспаления у мультиморбидных пациентов при наличии новой коронавирусной инфекции. Сделан акцент на то, что данные об изучении лейкоцитарных индексов у больных с сахарным диабетом, перенесших новую коронавирусную инфекцию, единичны, а информация о применении такого простого инструмента изучения воспаления, как лейкоцитарные индексы в оценке постковидных нарушений у больных с сахарным диабетом, отсутствует. Приведены собственные данные. Сделан вывод о том, что изучение воспаления у больных с СД 2-го типа и постковидным синдромом с использованием лейкоцитарных индексов представляет большой интерес.

Ключевые слова: лейкоцитарные индексы, воспаление, сахарный диабет 2-го типа, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром

Для цитирования: Суханов СА, Сорокина ЮА, Занозина ОВ, Мосина АА, Капранова ИД. Значимость некоторых лейкоцитарных индексов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Медицинский совет*. 2025;19(16):283–290. <https://doi.org/10.21518/ms2025-375>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significance of certain leukocyte indices in patients with type 2 diabetes who have had novel coronavirus infection

Sergey A. Sukhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

Anna A. Mosina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>, anna.mosina.99@bk.ru

Irina D. Kapranova¹, <https://orcid.org/0009-0007-3372-5437>, ikapranova5@gmail.com

¹ Volga Region Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Chronic low-intensity inflammation is the one of the mechanisms of development of diabetes mellitus type 2. In order to objectify this process, some leukocyte indices are used (the ratio of neutrophils to lymphocytes – NLR, the ratio of platelets to lymphocytes – PLR, the ratio of lymphocytes to monocytes – LMR, the ratio of monocytes to lymphocytes – MLR, as well as the index of systemic immune inflammation SII (calculated taking into account neutrophils, lymphocytes, platelets), taking into account the presence of both microvascular and macrovascular late complications in patients with diabetes mellitus. The new coronavirus infection significantly increases the inflammation process that's why some leukocyte indices are to be prognostic

markers of the disease outcomes. The article presents the latest data on the significance of inflammation markers in multimorbid patients with a new coronavirus infection. It is emphasized that data on the study of leukocyte indices in patients with diabetes mellitus who have had a new coronavirus infection are scarce, and information on the use of such a simple tool for studying inflammation as leukocyte indices in assessing post-COVID disorders in patients with diabetes mellitus is absent. Our data concluded that the learning information about inflammation in patients with type 2 diabetes and post-COVID syndrome using leukocyte indices is really promising.

Keywords: leukocyte indices, inflammation, type 2 diabetes mellitus, new coronavirus infection, post-COVID syndrome

For citation: Sukhanov SA, Sorokina YuA, Zanozina OV, Mosina AA, Kapranova ID. Significance of certain leukocyte indices in patients with type 2 diabetes who have had novel coronavirus infection. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(16):283–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-375>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является распространенным хроническим заболеванием, в основе которого лежит хроническое воспаление низкой интенсивности [1].

Лейкоцитарные индексы могут быть простым и надежным инструментом для объективизации данного процесса [2].

Известно, что нейтрофилы являются основными факторами иммунной системы и играют сложную роль в хроническом воспалении. Также они являются источником модифицированных белков, и в процессе восстановления тканей они могут одновременно выделять высокоиммуногенные продукты, которые могут вызывать и/или усиливать воспалительную реакцию. Кроме того, хроническое воспаление может, в свою очередь, стимулировать экстремедуллярную продукцию нейтрофилов и увеличивать их количество в периферической крови [3].

Наиболее часто используют следующие коэффициенты: отношение гранулоцитов к лимфоцитам – NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам – PLR, отношение лимфоцитов к моноцитам – LMR, отношение моноцитов к лимфоцитам – MLR, а также индекс системного иммунного воспаления SII (рассчитывается с учетом гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов) [4].

СООТНОШЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ (NLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Проведено всестороннее изучение взаимосвязи между NLR и СД2 с использованием базы данных Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 2007 по 2016 г. В анализе приняли участие 9 903 человека, у 1 280 был диагностирован СД2. Группа с СД2 продемонстрировала значительно более высокий уровень NLR, чем группа без СД2. Повышенные уровни NLR были связаны с повышенным риском развития СД2, на что указывает отношение шансов (OR) 1,14, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) (1,05–1,24), $p = 0,003$ [5].

Другие авторы показали, что более высокая величина значений NLR свидетельствует о более выраженной инсулинорезистентности [6].

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) было обнаружено как потенциальный биомаркер острого воспаления и прогноза различных заболеваний. Проведен

метаанализ исследований, оценивающих связь NLR с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с диабетом. Авторами проведен поиск в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science с момента их создания до 6 апреля 2024 г. Изучались следующие конечные точки: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда и инсульт. Всего было включено 15 исследований с участием 407 512 человек.

Результаты предполагают, что NLR является прогностическим маркером исходов смертности у пациентов с диабетом, предоставляя врачам неинвазивный и легкодоступный индикатор для оценки риска и ведения пациентов [7].

С целью оценки взаимосвязи соотношения нейтрофилов и лимфоцитов со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистыми заболеваниями у взрослых с диабетом и преддиабетом в США проведено крупное проспективное когортное исследование. Данные были собраны у 20 270 подходящих лиц, включенных в анализ, охватывающий десять циклов Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 1999 по 2018 г. За медианный период наблюдения в 8,6 года умерло в общей сложности 1 909 пациентов с диабетом, у 671 это было связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). За период в 8,46 года умерло 1 974 пациента с преддиабетом, у 616 из которых это было связано с ССЗ. Многофакторные скорректированные коэффициенты риска (OR), сравнивающие высокий и низкий терциль NLR у пациентов с диабетом, составили 1,37 (95% ДИ, 1,19–1,58) для смертности от всех причин и 1,63 (95% ДИ, 1,29–2,05) – для смертности от ССЗ, что подтверждает связь данного коэффициента с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности среди взрослых с диабетом и преддиабетом [8].

Было доказано, что у пациентов с СД2, независимо от СРБ, NLR связан с более высоким риском ССЗ и смертностью от всех причин. NLR связан с ССЗ даже при низком СРБ, что указывает на то, что NLR является маркером риска ССЗ в дополнение к СРБ. И NLR, и СРБ независимо связаны со смертностью от всех причин у пациентов с СД2 [9].

Совсем недавно исследователи доказали, что показатель NLR значительно повышен у пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) [10].

В ретроспективном поперечном исследовании, в которое было включено 1 058 человек с сахарным диабетом 2-го типа с микрососудистыми осложнениями,

включающими диабетическую нефропатию, ретинопатию, а также периферическую полиневропатию, были рассчитаны лейкоцитарные индексы, в т. ч. и NLR. С помощью многомерной логистической регрессии было показано, что NLR был значительно связан с риском диабетической нефропатии (ОШ = 1,71) и диабетической ретинопатии (ОШ = 1,79). При $NLR \geq 2,66$ ОШ было значительно выше для риска диабетической полиневропатии (OR: 1,985, 95%-ный доверительный интервал: 1,29–3,05) [11].

В последнее время было показано, что NLR является потенциальным индикатором, помогающим врачам в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с СД2 [12].

По данным A. Joshi et al. за 2023 г., $NLR > 2,39$ был связан с высокой распространенностью хронической ишемической болезни сердца (NLR, AUC: 0,652 95% ДИ [0,6050,699]; $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность для этих пороговых значений составляли 50% и 73% [13].

СООТНОШЕНИЕ МОНОЦИТОВ К ЛИМФОЦИТАМ (MLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

M.A. Alfihili et al. в 2022 г. показали, что повышенный коэффициент MLR коррелирует с уровнем гликемии и несет больший риск нарушенной гликемии натощак (OR = 1,17, 95% ДИ 1,08–1,26, $p < 0,0002$) и гипергликемии (OR = 1,13, 95% ДИ 1,02–1,24, $p < 0,0216$) [14].

Для решения вопроса о потенциальной взаимосвязи MLR с сердечно-сосудистой смертностью проведен анализ результатов Национального обследования здоровья и питания 1999–2019 гг. В анализе приняли участие 2 954 человека с диабетом 2-го типа. В течение среднего периода наблюдения в 12,4 года произошло в общей сложности 1 007 смертей, в то время как 252 были вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями. Повышенный уровень соотношения моноцитов к лимфоцитам свидетельствовал о повышении смертности от всех причин (OR 1,34 [95% ДИ 1,12–1,60]). Кроме того, многофакторный скорректированный параметр ОШ составил 1,81 (95% ДИ 1,25, 2,63) для сердечно-сосудистой смертности, что указывает на U-образную связь (P нелинейная = 0,013). Результаты этого исследования указывают на U-образную связь между соотношением моноцитов к лимфоцитам и сердечно-сосудистой смертностью у лиц с диабетом. Было обнаружено, что как очень низкие, так и высокие значения соотношения моноцитов к лимфоцитам связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [15].

СООТНОШЕНИЕ МОНОЦИТОВ К ЛИМФОЦИТАМ (MLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ИНФАРКТМ МИОКАРДА

В исследовании приняли участие 1 295 пациентов с сахарным диабетом, из которых у 148 (11,4%) был диагностирован инфаркт миокарда. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что MLR положительно коррелировал с риском инфаркта миокарда (OR = 1,14, 95% ДИ 1,01–1,29, $p = 0,041$) [16].

СООТНОШЕНИЕ МОНОЦИТОВ К ЛИМФОЦИТАМ (MLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Для оценки прогностической значимости соотношения моноцитов и лимфоцитов для диабетической нефропатии проведено обследование 301 пациента с СД2, включая 212 пациентов с СД2 без осложнений, связанных с диабетом, и 99 пациентов с ДН. Более высокий MLR у пациентов с диабетической нефропатией коррелировал с более высоким уровнем сывороточного креатинина, расчетной скоростью клубочковой фильтрации и уровнем экскреции альбумина с мочой ($r = 0,5973$; $p < 0,01$). При чувствительности и специфичности 0,85 и 0,74 соответственно значение MLR для прогнозирования диабетической нефропатии составляло 0,23. Полученные результаты свидетельствовали о том, что MLR является мощным независимым предиктором диабетической нефропатии [17].

В другом исследовании было показано, что MLR в группе пациентов с микроальбуминурией составил 0,247 (0,131–0,540), а в группе с нормоальбуминурией – 0,211 (0,052–0,390). Была выявлена статистически значимая корреляция между MLR и микроальбуминурией ($r = 0,228$, $p = 0,001$).

Следовательно, MLR может служить предиктивным и эффективным маркером хронической болезни почек у пациентов с диабетом, учитывая его сильную корреляцию с микроальбуминурией [18].

СООТНОШЕНИЕ МОНОЦИТОВ К ЛИМФОЦИТАМ (MLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Для оценки взаимосвязи индекса MLR с наличием диабетической ретинопатии у больных СД 2-го типа проведено исследование, в которое было включено 367 участников, среди которых распространенность пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) составила 7% (27/367). Многофакторные регрессионные модели показали, что ПДР достоверно ассоциировалась с увеличением MLR (ОШ = 1,46, 95% ДИ 1,08–1,96). Следовательно, коэффициент MLR достоверно ассоциировался с ПДР у пациентов с СД2. Оценка MLR может быть необходимой для последующих визитов пациентов с СД2 [19].

СООТНОШЕНИЕ ЛИМФОЦИТОВ К МОНОЦИТАМ (LMR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Исследователи проанализировали данные Национального обследования здоровья и питания (2001–2018) для изучения связи между LMR и смертностью от всех причин. Исследование включало в общей сложности 4 706 участников с ожирением и гипертонией (48,78% мужчин), из которых 960 человек (20,40%) умерли во время наблюдения (медиана наблюдения – 90 мес.). Кривые Каплана – Мейера предполагали значительное снижение смертности от всех причин с увеличением значения LMR у пациентов с диабетом и без диабета ($p < 0,001$) [20].

SIRI ПРИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ

Проведено поперечное исследование, включающее общих участников базы данных Национального обследования здоровья и питания с 1999 по 2018 г. SIRI рассчитывался как количество нейтрофилов × количество лимфоцитов/количество моноцитов. Кардиометаболические заболевания включали сахарный диабет, заболевания сердца и инсульт. Всего было зарегистрировано 43 345 участников, средний возраст составил 45,86 года.

Повышенный уровень SIRI был независимо связан с кардиометаболической мультиморбидностью. Различий при анализе подгрупп не обнаружено. Согласно ROC-анализу, SIRI имел превосходящую диагностическую способность по сравнению с соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, соотношением тромбоцитов и лимфоцитов и соотношением моноцитов и лимфоцитов для кардиометаболических заболеваний. Следовательно, повышенный уровень SIRI позволяет предположить, что SIRI может быть потенциальным неинвазивным биомаркером кардиометаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа [21].

СООТНОШЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ К ЛИМФОЦИТАМ (PLR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ПОЗДНИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Зарубежными коллегами было показано, что SII и PLR являются надежными маркерами воспаления и повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа, демонстрируя тесную связь с протеинурией и клиренсом креатинина мочи [22].

Ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 6 077 пациентов, поступивших в Третью медицинскую клинику больницы Святого Спиридона в Яссах с 2018 по 2023 г. диагностированной фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек, СД2, проиллюстрировало полезность NLR и PLR в качестве легкодоступных и предсказательных биомаркеров воспаления у пациентов с ФП как с сопутствующими заболеваниями, так и без них [23].

Многофакторный регрессионный анализ показал, что PLR, как и NLR с SII, был статистически значимо положительным и независимым предиктором стадий ДР у пациентов с СД [24].

Соотношение тромбоцитов к лимфоцитам – перспективный биомаркер воспаления, свидетельствующий о развитии атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа. С целью выяснения значения PLR в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с СД2, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), было проведено клиническое исследование, в которое последовательно включили 8 831 пациента, перенесшего ЧКВ. Их разделили на четыре группы в зависимости от PLR и гликемического метаболического статуса. Конечными точками были крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACCE) и тромбоз стента.

Для определения этой связи был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса.

В течение 2,4 года наблюдения было зарегистрировано 663 (7,5%) MACCE и 75 (0,85%) тромбозов стента. Риск MACCE (коэффициент риска [HR]: 1,30, 95%-ный ДИ 1,10–1,53, $p = 0,002$) и тромбоза стента (HR: 2,32, 95% ДИ 1,38–3,90, $p = 0,002$) был значительно выше у пациентов с высоким уровнем PLR, чем у пациентов с низким уровнем PLR. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в группе PLR-High наблюдался значительно более высокий риск MACCE (HR: 1,59, 95% ДИ 1,21–2,09, $P = 0,001$) и тромбоза стента (HR: 3,15, 95% ДИ 1,32–7,52, $P = 0,010$). Однако у пациентов без сахарного диабета 2-го типа эта связь не была значимой. Впервые было установлено, что PLR является значимым предиктором неблагоприятного прогноза и высокой частоты тромбоза стента у людей, перенесших ЧКВ, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [25].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Были проведены многочисленные исследования о значимости применения лейкоцитарных индексов при данном состоянии. Было показано следующее:

NLR может быть основным инструментом стратификации риска для установления приоритетов и своевременного клинического вмешательства у пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии [26].

NLR был более эффективным, чем другие биомаркеры, при оценке смертности из-за COVID-19 [27].

По данным других авторов, $NLR > 13$ (OR: 2,750, $p = 0,001$) и $MLR > 0,5$ (OR: 2,069, $p = 0,047$) были связаны со смертностью; NLR и MLR полезны для прогнозирования смертности у пациентов с COVID-19 [28].

В ретроспективном исследовании были изучены параметры PLR, MLR, SII у 1 792 пациентов с COVID-19 (пожилые = 710 и непожилые = 1082).

У погибших непожилых и пожилых пациентов показатели были значительно выше, чем у выживших пациентов [29].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И COVID-19

Всего 116 пациентов с COVID-19 и с СД2 были отобраны с декабря 2022 г. по март 2023 г. и разделены на группу с легким течением (77 случаев) и группу с тяжелым течением (39 случаев). Между двумя группами сравнивалось соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам × тромбоциты (NLPR), соотношение лимфоцитов к моноцитам (LMR), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), системный воспалительный индекс (SII), системный воспалительный композитный индекс (AISI), прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP) и лактатдегидрогеназа (LDH). NLR, PLR, NLPR, MLR, SIRI, SII, AISI, LDH, CRP и PCT

в группе тяжелого случая были выше, чем в группе легкого случая ($P < 0,05$).

NLR, PLR, NLPR, SIRI, SII, LDH, CRP и PCT демонстрируют большую надежность в диагностической ценности и клинической полезности для прогнозирования тяжести COVID-19 у пациентов с СД2 [30].

В Польше исследовали 374 пациента, госпитализированных во временный госпиталь №2 клинической больницы г. Белостока (Польша) с COVID-19.

Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от тяжести течения. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что медиана NLR выше 5,56 (OR: 1,050, $P = 0,002$), медиана LMR ниже 2,23 (OR: 1,021, $P = 0,011$) и возраст > 75 лет (OR: 1,072, $P = 0,000$) имели значимую связь с высоким риском смерти при COVID-19 [31].

Ранее было показано, что NLR, MLR и PLR можно рассматривать как независимые, надежные биомаркеры для оценки тяжести заболевания, госпитализации и клинической классификации при COVID-19. Таким образом, был сделан вывод, что быстрые, экономически эффективные, легкодоступные параметры гемограммы при поступлении важны для дальнейших прогнозов у пациентов с COVID-19 [32].

Кроме того, было доказано, что для прогнозирования смертности увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов имело более высокую точность по сравнению с увеличением d-димера (ОШ = 2,05, 95% ДИ от 1,30 до 3,24) [33].

При нетяжелых и бессимптомных инфекциях варианта омикрон большое значение имел индекс PLR [34].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ COVID-19

В румынской больнице было проведено ретроспективное исследование 8 614 пациентов, последовательно госпитализированных с COVID-19, с трехлетним интервалом (с февраля 2020 г. по май 2023 г.).

Были рассчитаны NLR, LMR, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов PLR, соотношение нейтрофилов и тромбоцитов NPR, системный индекс иммуновоспалительного ответа (SII) и индекс системного воспалительного ответа (SIRI).

Одним из лучших воспалительных биомаркеров для прогнозирования тяжелого/критического течения COVID-19 был NLR (пороговые значения 4,5), а для летального исхода пороговое значение NLR составляло 4,9 [35].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ ПРИ КОВИДЕ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН (ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ)

Медианы NLR, MLR и MPR у мужчин были значительно выше, но PLR не различался между мужчинами и женщинами. У мужчин эти отношения имели более низкие пороговые значения, чем у женщин (NLR: 2,42 против 3,31, MLR: 0,24 против 0,35 и PLR: 83,9 против 151,9).

Чувствительность NLR, MLR и PLR для прогнозирования тяжести пневмонии была выше у мужчин (69–77%), тогда как их специфичность была выше у женщин по сравнению с мужчинами (70–76% против 23–48%) [36].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Индекс NLR показал свою особую значимость в прогнозировании исходов у больных во время новой коронавирусной инфекции. Настоящее исследование было направлено на оценку того, различается ли NLR у пациентов с COVID-19 и СД 2-го типа и без СД 2-го типа. В ретроспективном исследовании были рассмотрены данные 1 053 пациентов [230 пациентов с диабетом (21,83%) и 823 пациента без диабета (78,15%)]. NLR был значимо выше у пациентов с СД 2-го типа [3,35 (0,83–38,11) против 2,48 (0,01–68,58)] [37].

Для другого исследования были отобраны 134 пациента с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19. Результаты ROC-кривой показали, что более высокий NLR статистически значимо предсказывал все прогностические показатели, а более низкий LMR статистически значимо предсказывал тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$) [38].

Целью другого исследования являлась оценка прогностической ценности маркеров воспаления и функции печени, в частности соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (dNLR), индекс системного воспаления (SII), и других маркеров у пациентов с COVID-19 с диабетом и без него.

В этом поперечном исследовании приняли участие 336 человек, включая 168 пациентов с диабетом, подобранных по полу, индексу массы тела (ИМТ) и тяжести COVID-19 на момент госпитализации, и 168 пациентов без диабета. Исследование проводилось в инфекционной и пульмонологической больнице им. Виктора Бабе-са с января 2021 г. по декабрь 2023 г. Через 3 дня после появления симптомов между двумя группами наблюдались значительные различия в маркерах воспаления и функции печени. Показатели NLR, SII были заметно выше у пациентов с диабетом. При пороговом значении NLR 2,685 чувствительность и специфичность составили 70,312% и 65,978% соответственно. Эти маркеры продемонстрировали статистически значимые отношения рисков как на 3-й, так и на 7-й день, что указывает на прогностическую значимость в отношении тяжелых исходов COVID-19. Например, через 7 дней отношение рисков для SII составило 2,62 (ДИ 1,29–5,04, $p < 0,001$), что подтверждает его высокую прогностическую ценность [39].

NLR и MLR также были статистически значимо ($p < 0,05$) высокими у пациентов с изолированными и множественными заболеваниями СД/АГ/ИБС/ИМ, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [40].

Другими исследователями было показано, что у пациентов с СД2 и тяжелым COVID-19 показатели, в частности NLR, PLR, MLR, SIRI, SII, были выше, чем в группе с легким течением ($p < 0,05$), и могли использоваться для прогнозирования тяжести COVID-19 [41].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Несмотря на большое количество публикаций по постковидному синдрому, в частности у больных с сахарным диабетом, лейкоцитарным индексам не уделяется должного внимания [42–44]. Другие авторы отмечают, что в постковидный период общие гематологические нарушения не являются выраженными и достаточными для постановки диагноза [45].

Нами предпринята попытка оценить значимость изменения лейкоцитарной формулы у больных сахарным диабетом 2-го типа в постковидном периоде в качестве возможных маркеров хронического воспаления.

Было обследовано 260 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на обследовании в эндокринологическом отделении ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко. Из них отобраны 224 пациента, не вакцинированные от новой коронавирусной инфекции. Для оценки перенесенного заболевания у всех при поступлении был взят уровень антител (IgM, IgG). У 156 пациентов были диагностированы симптомы, характерные для постковидного синдрома, у 68 пациентов таких симптомов не было.

Средний возраст составил 59,3 года, длительность заболевания – 6,7 года, гликированный гемоглобин – 7,6%. Наряду с общепринятыми гликемическими показателями (гликемия натощак, гликемия после еды, гликированный гемоглобин), у пациентов были исследованы биохимические показатели (печеночные ферменты, уровень креатинина, общего белка, альбумина, СРБ). Особое внимание уделялось общему анализу крови, проводился расчет лейкоцитарных индексов NLR, PLR, MLR, LMR, SII.

Нами было отмечено, что статистически достоверно у пациентов с развитием постковидного синдрома

отмечается повышение MLR, т. е. отношение моноцитов к лимфоцитам ($p = 0,005$). Другие индексы также были выше у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, но они не имели уровня статистической значимости, по сравнению с пациентами, у которых не было COVID-19 в анамнезе (NLR, $2,39 \pm 0,781$ vs $1,64 \pm 0,99$, $p = 0,08$; PLR, $112,28 \pm 63,14$ vs $94,94 \pm 26,91$, $p = 0,25$; LMR, L/M, $6,78 \pm 7,79$ vs $5,79 \pm 1,77$, $p = 0,56$; SII, $P * N/L 502,25 \pm 407,42$ vs $353,29 \pm 182$, $p = 0,27$).

Подтверждая взаимосвязь с хроническим воспалительным процессом, отмечена корреляционная взаимосвязь между коэффициентами, имеющая уровень статистической значимости ($p < 0,05$). Моноцитарно-лимфоцитарный индекс (MLR) положительно коррелирует с NLR ($r = 0,669$), PLT ($r = 0,515$), отрицательно – с LMR ($r = -0,254$). Нами подтверждена корреляция фибриногена с абсолютным числом моноцитов у больных СД 2-го типа, имеющая статистическую значимость ($r = 0,009$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системное воспаление любой этиологии сопровождается пролиферацией промоноцитов, внедрением их в атеросклеротические бляшки, усилением прогрессирования атеросклероза. Учитывая коморбидность пациентов с СД2, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а также развившийся у них впоследствии постковидный синдром, представляет большой интерес изучение данного процесса с использованием простого и доступного инструмента – лейкоцитарных индексов.



Поступила / Received 30.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2025

Принята в печать / Accepted 14.09.2025

Список литературы / References

1. Климонтов ВВ, Тян НВ, Фазуллина ОН, Мыкина НЕ, Лыков АП, Коненков ВИ. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):295–202. <https://doi.org/10.14341/DM7928>.
2. Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, Myakina NE, Lykov AP, Konenkov VI. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-intensity inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):295–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7928>.
3. Мокашева ЕН, Мокашева ЕН. Лейкоцитарные индексы у пациентов терапевтического и хирургического профиля. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2024;3(3):24–29. <https://doi.org/10.17513/srms.1400>.
4. Mokasheva EN, Mokasheva EN. Leucocyte indices in therapeutic and surgical patients. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2024;3(3):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/srms.1400>.
5. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(6):901–909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>.
6. Baluku JB, Nalwanga R, Kazibwe A, Olum R, Nuwagira E, Mugenyi N et al. Association between biomarkers of inflammation and dyslipidemia in drug resistant tuberculosis in Uganda. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02063-7>.
7. Chen HL, Wu C, Cao L, Wang R, Zhang TY, He Z. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01637-x>.
8. Zhang Y, Liu H. Correlation between insulin resistance and the rate of neutrophils-lymphocytes, monocytes-lymphocytes, platelets-lymphocytes in type 2 diabetic patients. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01564-x>.
9. Ghasempour Dabaghi G, Rabiee Rad M, Mortaheb M, Darouei B, Amani-Beni R, Mazaheri-Tehrani S et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2025;33(3):202–211. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000820>.
10. Chen G, Che L, Lai M, Wei T, Chen C, Zhu P, Ran J. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with all-cause and cardiovascular mortality in US adults with diabetes and prediabetes: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01592-7>.
11. Hoes LLF, Riksen NP, Geleijnse JM, de Groot MCH, T van der Schouw Y, Visseren FLJ, Koopal C. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio, in addition to C-reactive protein, with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;213:111727. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111727>.
12. Gong Y, Wang L, Li Q, Wang M, Luan R, Gao F, Hu L et al. Evaluating neutrophil-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, and systemic inflammation response index for diagnosing and predicting progression in diabetic retinopathy: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):398. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-04222-5>.
13. Li J, Wang X, Jia W, Wang K, Wang W, Diao W et al. Association of the systemic immuno-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol*. 2024;15:1367376. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1367376>.
14. Yang X, Shi Y, Zhang H, Huang L, Zhang J, Min J, Chen L. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2025;15:1499713. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1499713>.
15. Joshi A, Bhambhani A, Barure R, Gonuguntla S, Sarathi V, Attia AM et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as markers

- of stable ischemic heart disease in diabetic patients: An observational study. *Medicine*. 2023;102(5):e32735. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032735>.
14. Alfihli MA, Alsughayyir J, Basudan AM, Alsubki R, Alqahtani S, Awan ZA et al. Monocyte-Lymphocyte Ratio and Dysglycemia: A Retrospective, Cross-Sectional Study of the Saudi Population. *Healthcare*. 2022;10(11):2289. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112289>.
 15. Li H, Li Y, Guo W, Liu X, Wang Y, Zeng T, Kong W. Monocyte-lymphocyte ratio predicts cardiovascular diseases death in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2025;16(1):137–145. <https://doi.org/10.1111/jdi.14329>.
 16. Wu Y, Xiang HJ, Yuan M. Association of monocyte-lymphocyte ratio and myocardial infarction in the U.S. population with diabetes. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1432838. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1432838>.
 17. Huang Q, Wu H, Wo M, Ma J, Fei X, Song Y. Monocyte-lymphocyte ratio is a valuable predictor for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2020;99(19):e20190. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020190>.
 18. Kocak MZ, Aktas G, Duman TT, Atak BM, Kurtkulagi O, Tekce H et al. Monocyte lymphocyte ratio As a predictor of Diabetic Kidney Injury in type 2 Diabetes mellitus; The MADKID Study. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):997–1002. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00595-0>.
 19. Wang H, Guo Z, Xu Y. Association of monocyte-lymphocyte ratio and proliferative diabetic retinopathy in the U.S. population with type 2 diabetes. *J Transl Med*. 2022;20(1):219. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03425-4>.
 20. Wang L, Gao J, Liu B, Fu Y, Yao Z, Guo S et al. The association between lymphocyte-to-monocyte ratio and all-cause mortality in obese hypertensive patients with diabetes and without diabetes: results from the cohort study of NHANES 2001–2018. *Front Endocrinol*. 2024;15:1387272. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1387272>.
 21. Li J, Zhao S, Zhang X, Fan M, Wan J, Lin R et al. Association of Systemic Inflammatory Response Index with the cardiometabolic multimorbidity among US adults: A population-based study. *Brain Circ*. 2025;11(1):39–47. https://doi.org/10.4103/bc.bc_32_24.
 22. Patro S, Choudhary A, Sharma V, Mahajan A, Sahoo D, Pattnaik SS. Evaluating Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index as Distinctive Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With and Without Proteinuria: A Retrospective Study. *Cureus*. 2025;17(2):e79348. <https://doi.org/10.7759/cureus.79348>.
 23. Gosav EM, Tanase DM, Ouatu A, Buliga-Finis ON, Popescu D, Dascalu CG et al. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Atrial Fibrillation and Its Comorbidities. *Life*. 2025;15(6):960. <https://doi.org/10.3390/life15060960>.
 24. Gao Y, Lu RX, Tang Y, Yang XY, Meng H, Zhao CL et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes at different stages of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2024;17(5):877–882. <https://doi.org/10.18240/ijo.2024.05.12>.
 25. Song Y, Lin Z, He J, Cui K, Song C, Zhang R et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio levels with the risk of cardiac adverse events in people with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention: A large-scale prospective cohort study. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18(3):102987. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.102987>.
 26. Manaças LRA, Amorim RLO, Aguilá A, Novo PC, Badin RC. Evaluation of hematological changes and immune response biomarkers as a prognostic factor in critical patients with COVID-19. *PLoS ONE*. 2024;19(2):e0297490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297490>.
 27. Yilmaz A, Taşkın Ö, Demir U, Soyulu VG. Predictive Role of Biomarkers in COVID-19 Mortality. *Cureus*. 2023;15(1):e34173. <https://doi.org/10.7759/cureus.34173>.
 28. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gac Med Mex*. 2020;156(5):405–411. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000428>.
 29. Ghobadi H, Mohammadshahi J, Javaheri N, Fouladi N, Mirzazadeh Y, Aslani MR. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLR, dNLR, NLRP, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. *Front Med*. 2022;9:916453. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916453>.
 30. Li J, Zhang Y, Wu R, Ma G, Sheng L, Feng Y et al. Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with COVID-19 Combined with Type 2 Diabetes Mellitus. *Risk Manag Healthc Policy*. 2024;17:2535–2545. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S490281>.
 31. Dymicka-Piekarska V, Dorf J, Milewska A, Łukaszyk M, Kosidło JW, Kamińska J et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR) – Risk of Death Inflammatory Biomarkers in Patients with COVID-19. *J Inflamm Res*. 2023;16:2209–2222. <https://doi.org/10.2147/JIR.S409871>.
 32. Şener G, Bayrak T, Coşkun C, Bayrak A. Neutrophil Lymphocyte Ratio, Monocyte Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio in Covid-19 Patients. *Clin Lab*. 2022;68(3). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210639>.
 33. De Rop L, Bos DA, Stegeman I, Holtman G, Ochodo EA, Spijker R et al. Accuracy of routine laboratory tests to predict mortality and deterioration to severe or critical COVID-19 in people with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;8(8):CD015050. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015050.pub2>.
 34. Ben S, Gao F, Xu Z, Zhang R, Zhang X, Wang N et al. The role of hematological parameters in asymptomatic and non-severe cases of Omicron variant infection. *Viral J*. 2024;21(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02414-x>.
 35. Briciu V, Leucuta DC, Muntean M, Radulescu A, Cismaru C, Topan A et al. Differences in the inflammatory response and outcome among hospitalized patients during different waves of the COVID-19 pandemic. *Front Immunol*. 2025;16:1545181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545181>.
 36. Fors M, Ballaz S, Ramírez H, Mora FX, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K et al. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Discriminating COVID-19 Severity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:822556. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.822556>.
 37. Keskin M, Burcak Polat S, Ateş I, İzdeş S, Rahmet Güner H, Topaloğlu O et al. Are neutrophil-to-lymphocyte ratios and large unstained cells different in hospitalized COVID-19 PCR-positive patients with and without diabetes mellitus? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(16):5963–5970. https://doi.org/10.26355/eurev_202208_29537.
 38. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetes with COVID-19. *Scott Med J*. 2020;65(4):154–160. <https://doi.org/10.1177/0036933020953516>.
 39. Danila AI, Cioca F, Gadde ST, Daruvuri SP, Timar R, Hogeia E. Prognostic Utility of dNLR, ALRI, APRI, and SII in COVID-19 Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*. 2024;14(15):1685. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14151685>.
 40. Jan MI, Anwar Khan R, Khan N, Iftikhar SM, Ali S, Khan MI et al. Modulation in serum and hematological parameters as a prognostic indicator of COVID-19 infection in hypertension, diabetes mellitus, and different cardiovascular diseases. *Front Chem*. 2024;12:1361082. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1361082>.
 41. Li J, Zhang Y, Wu R, Ma G, Sheng L, Feng Y et al. Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with COVID-19 Combined with Type 2 Diabetes Mellitus. *Risk Manag Healthc Policy*. 2024;17:2535–2545. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S490281>.
 42. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66–74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
 43. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1507–1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>.
 44. Салухов ВВ, Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Батлук ТИ, Башкинов РА, Самусь ИВ и др. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(1):36–49. <https://doi.org/10.14341/probl13175>.
 45. Salukhov VV, Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Batluk TI, Bashkinov RA, Samus IV et al. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(1):36–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13175>.
 46. Садовский ИС, Круглова ОС, Савченко АА, Собко ЕА, Каспаров ЭВ, Демко ИВ, Борисов АГ. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом. *Российский иммунологический журнал*. 2022;26(1):77–86. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.
 47. Sadovskiy IS, Kruglova OS, Savchenko AA, Sobko EA, Kasparov EV, Demko IV, Borisov AG. Complex inflammation indexes in patients with post-COVID syndrome. *Russian Journal of Immunology*. 2022;26(1):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Суханов, О.В. Занозина

Концепция и дизайн исследования – С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина

Написание текста – С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина

Сбор и обработка материала – С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина, А.А. Мосина

Обзор литературы – С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина

Анализ материала – С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина, А.А. Мосина, И.Д. Капранова

Редактирование – О.В. Занозина

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina

Study concept and design – Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina

Text development – Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina

Collection and processing of material – Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina, Anna A. Mosina

Literature review – Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina

Material analysis – Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina, Anna A. Mosina, Irina D. Kapranova

Editing – Olga V. Zanozina

Approval of the final version of the article – Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Суханов Сергей Александрович, ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; sukhanov.aleck@yandex.ru

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru

Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая эндокринологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Мосина Анна Алексеевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; anna.mosina.99@bk.ru

Капранова Ирина Дмитриевна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; ikapranova5@gmail.com

Information about the authors:

Sergey A. Sukhanov, Assistant of the Department of Therapy and General Medical Practice, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; sukhanov.aleck@yandex.ru

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru

Anna A. Mosina, Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; anna.mosina.99@bk.ru

Irina D. Kapranova, Student of the Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ikapranova5@gmail.com

Ассоциация клинико-метаболических показателей, качества жизни и rs11887534 гена *ABCG8* у пациенток с желчнокаменной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа

И.Н. Григорьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

Т.Е. Нотова², <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>, notovivan007@mail.ru

Д.Л. Непомнящих³, dl_nco@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

³ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) являются распространенными заболеваниями, но мало исследований оценивают клиническое течение, факторы риска, качество жизни (КЖ), генетические маркеры при их сочетании.

Цель. Выявить возможные ассоциации гастроэнтерологических симптомов и показателей глюкозы крови (ГК), HbA1c, индексов инсулинорезистентности (ИР) – TyG, LAP, качества жизни, физической активности (ФА) и вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) rs11887534 гена *ABCG8* у женщин с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. В рамках открытого одномоментного одноцентрового наблюдательного кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» обследовано 137 пациенток с ЖКБ: 1-я группа (n = 71) – с ЖКБ и СД2, 2-я группа (n = 66) – с ЖКБ без СД2. Пациентки сопоставимы по возрасту и ИМТ (p > 0,05). Всем пациенткам выполнено клинико-биохимическое исследование: анализировали абдоминальный болевой синдром, диспепсические симптомы, в венозной крови – ГК, HbA1c; индексы TyG, LAP; качество жизни по опросникам SF-36 и GIC, ФА – по «Короткому опроснику», исследовали ВНП rs11887534 гена *ABCG8* с помощью ПЦР.

Результаты. У пациенток 1-й группы частота абдоминального болевого синдрома и диспепсических симптомов, показателей ГК выше, чем у пациенток 2-й группы. В 1-й группе нами не выявлено ассоциации гастроэнтерологических симптомов с ГК или HbA1c. Индексы TyG (5,09 [4,94; 5,28] и 102,00 [67,21; 130,68] в 1-й и 2-й группах, соответственно) и LAP (4,72 [4,52; 4,93] и 64,60 [36,16; 99,60]) были выше в 1-й группе (p < 0,05). В 1-й группе индексы TyG и LAP не связаны с гастроэнтерологическими симптомами. В 1-й группе качество жизни по опросникам SF-36 и GIC было хуже, чем во 2-й (p < 0,05); по всем шкалам опросников (кроме шкалы ПЗ) продемонстрирована обратная корреляция качества жизни и наличия интенсивности гастроэнтерологических симптомов. Пациентки 1-й группы чаще отмечали отсутствие ФА, чем во 2-й группе (71,8% и 40,9%, p < 0,001), реже – интенсивную ФА (12,7% и 34,8% – во 2-й группе, p < 0,05). В 1-й группе нами не выявлена связь уровня ФА с наличием гастроэнтерологических симптомов. Среди пациенток 1-й группы аллель С (14,91%) и генотип CG (29,82%) rs11887534 *ABCG8* встречались реже, чем во 2-й группе (6,34 и 12,68%, p < 0,05). В 1-й группе нами не выявлено корреляций ВНП rs11887534 с гастроэнтерологическими симптомами, ГК, ФА, качеством жизни.

Выводы. Среди пациенток 1-й группы продемонстрирована обратная корреляция наличия и интенсивности гастроэнтерологических симптомов с качеством жизни по SF-36 и GIC. Среди пациенток 1-й группы нами не выявлено ассоциации гастроэнтерологических симптомов с показателями ГК, HbA1c, с индексами TyG, LAP, с ФА или с ВНП rs11887534.

Ключевые слова: глюкоза крови, TyG, LAP, качество жизни, физическая активность, rs11887534

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Непомнящих ДЛ. Ассоциация клинико-метаболических показателей, качества жизни и rs11887534 гена *ABCG8* у пациенток с желчнокаменной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2025;19(16):291–299. <https://doi.org/10.21518/ms2025-434>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of gastrointestinal symptoms, metabolic parameters, quality of life, physical activity and rs11887534 of the *ABCG8* gene in gallstone disease with t2dm women

Irina N. Grigor'eva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

Tatiana E. Notova², <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>, notovivan007@mail.ru

David L. Nepomnyashchikh³, dln_nco@mail.ru

¹ Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

³ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. Gallstone disease (GSD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are common diseases, but few studies evaluate the clinical course, risk factors, quality of life (QoL), and genetic markers in their comorbidity.

Aim. To identify possible associations of gastrointestinal symptoms and blood glucose (BG), HbA1c, insulin resistance indices (IR) – TyG, LAP, quality of life, physical activity (PA) and rs11887534 nucleotide sequence variants (NSV) of the *ABCG8* gene in women with gallstone disease (GSD) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. In an open, single-stage, single-center, observational, cross-sectional, uncontrolled case series study, 137 patients (women) with GSD were examined: group 1 consisted of 71 patients with GSD and T2DM, Group 2 – 66 patients with GSD without T2DM. The patients were comparable in age and BMI ($p > 0.05$). All patients receive clinical and biochemical examination: abdominal pain syndrome, dyspeptic symptoms, venous blood – GC, HbA1C; TyG, LAP indices; quality of life according to the SF-36 questionnaires and the specialized for GSD “Gallstone Impact Checklist” (GIC), PA – according to the “Short Questionnaire”, the NSV rs11887534 of the *ABCG8* gene was studied using PCR.

Results. In patients of group 1, the frequency of abdominal pain syndrome and dyspeptic symptoms, BG indicators are higher than in patients of group 2. In group 1, we did not find an association of gastrointestinal symptoms with BG or HbA1c. In group 1, the TyG (5.09 [4.94; 5.28] and 102.00 [67.21; 130.68]) and LAP indices were higher than in group 2 (4.72 [4.52; 4.93] and 64.60 [36.16; 99.60]), respectively, $p < 0.05$. In group 1, the TyG and LAP indices were not associated with gastrointestinal symptoms. In group 1, the quality of life according to the SF-36 and GIC questionnaires was worse than in group 2 ($p < 0.05$); all scales of both questionnaires (except for the PH scale) demonstrated an inverse correlation between the quality of life and the presence and intensity of gastrointestinal symptoms. Patients in group 1 more often noted the absence of PA than in group 2 (71.8% and 40.9%, $p < 0.001$), less often – intense PA (12.7% and 34.8% in group 2, $p < 0.05$). In group 1, we did not find any relationships between the levels of PA and the presence of gastrointestinal symptoms. Among patients in group 1, the C allele (14.91%) and the CG genotype (29.82%) rs11887534 *ABCG8* were less common than in group 2 (6.34 and 12.68%, $p < 0.05$). In group 1, we did not find any correlations of the rs11887534 VNP with gastrointestinal symptoms, BG, PA, or quality of life.

Conclusions. Among patients of group 1, an inverse correlation was demonstrated between the presence and intensity of gastrointestinal symptoms and quality of life on SF-36 and GIC. Among patients of group 1, we did not find an association of gastrointestinal symptoms with BG, HbA1c, TyG, LAP indices, PA levels or with VNP rs11887534.

Keywords: blood glucose, TyG, LAP, quality of life, physical activity, rs11887534

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Grigor'eva IN, Notova TE, Nepomnyashchikh DL. Association of gastrointestinal symptoms, metabolic parameters, quality of life, physical activity and rs11887534 of the *ABCG8* gene in gallstone disease with t2dm women. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):291–299. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-434>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) являются распространенными заболеваниями в Российской Федерации и в мире [1, 2]. В нескольких работах показано, что ЖКБ и СД2 часто сочетаются [3, 4], но мало исследований оценивают клиническое течение сочетанной патологии ЖКБ и СД2 [5]. Помимо

общепризнанных факторов риска ЖКБ (женский пол, возраст, ожирение, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, характер питания, низкая физическая активность (ФА) и др.) [3, 6], большое значение имеют генетические факторы [7]. Члены АТР-binding cassette (ABC) как суперсемейства белков-транспортеров, *ABCG5* и *ABCG8* играют важную роль в билиарной и транскретической секреции холестерина и пищевых стеролов [8].

ABCG5/G8 представляет собой человеческий ген желчных камней *Lith9* [9]. Вариант нуклеотидной последовательности (внп) (D19H) гена *ABCG8*, также обозначаемый как rs11887534 (это номер конкретного ВНП в каталоге базы данных SNP), является миссенс-вариацией, при которой аминокислота гистидин заменяет аспарагиновую кислоту (изменение G на C) [10]. Данные о связи rs11887534 с ЖКБ и с СД2 противоречивы [10–14]. Следовательно, изучение ассоциации ВНП rs11887534 гена *ABCG8* с течением ЖКБ в сочетании с СД2 является актуальным.

Цель исследования – выявить возможные ассоциации показателей глюкозы крови, индексов *TyG*, *LAP*, качества жизни, *FA* и частоты генотипов rs11887534 гена *ABCG8* у пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках открытого одномоментного одноцентрового наблюдательного кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» обследовано 137 пациенток с ЖКБ: 1-ю группу составила 71 пациентка с ЖКБ и СД2, 2-ю группу – 66 пациенток с ЖКБ без СД2. Пациентки не различались по возрасту (61,4 [60,0; 65,0] и 59,2 [53,0; 65,0] года, $p > 0,05$) и по ИМТ (32,0 [29,3; 35,0] и 30,9 [26,3; 34,2] кг/м², $p > 0,05$). Все пациентки подписали информационное согласие на участие в исследовании, проведенном в ГНОКБ с 2022 по 2024 г. и в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. На проведение исследования получено одобрение этических комитетов ГНОКБ – протокол №4 от 13.12.2022 г. и НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН – протокол №42 от 25.10.2022 г. Всем пациенткам выполнено стандартное клиническое обследование: осмотр, включавший выявление абдоминального болевого синдрома (в правом и левом подреберье – (ПП и ЛП)), диспепсических симптомов (отрыжку, изжогу, горечь во рту, тошноту), их частоту, интенсивность, длительность, нарушения стула, холецистэктомии (ХЭ) в анамнезе, УЗИ желчного пузыря, измерение артериального давления (АД), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) [15]. В биохимический анализ венозной крови входили: содержание глюкозы крови (ГК), гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ). Диагностическим для СД считается уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль) [16], хотя всем пациенткам 1-й группы уже был выставлен диагноз «СД2». Индекс триглицеридов-глюкозы (*TyG*), косвенный признак инсулинорезистентности (ИР) рассчитывали по формуле $\ln [\text{уровень ТГ натошак (мг/дл)} \times \text{уровень ГК натошак (мг/дл)} / 2]$, индекс *TyG* $\geq 4,5$ считали признаком ИР [17]. Индекс накопления липидов (*LAP*), который, помимо распределения жировой ткани и изменения липидного профиля крови [18], является надежным антропометрическим маркером для прогнозирования ИР, СД, метаболического синдрома и др. [19]. *LAP* рассчитывали по формуле (окружность талии (см) – 58) $\times$ ТГ (ммоль/л) [18].

Пациентки 1-й группы были разделены на 2 подгруппы: 1а-подгруппа после проведения холецистэктомии ($n = 28$), 1б-подгруппа – с камнями в желчном пузыре ($n = 43$). Распределение видов и частота назначения

гипогликемических препаратов в подгруппах 1а и 1б были сопоставимыми: самым частым препаратом в подгруппах был метформин (82,1 и 76,7% соответственно; $p > 0,05$), реже пациентки в 1а- и 1б-подгруппах соответственно использовали препараты производных сульфонилмочевины (50,0 и 30,2%; $p > 0,05$), ингибиторы ДПП-4 (25,0 и 18,6%; $p > 0,05$), ингибиторы SGLT2 (14,3 и 14,0%; $p > 0,05$) и инсулины длительного и короткого действия (17,9 и 18,6%; $p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте приема и дозировке липидснижающей терапии (статины) между пациентками с ЖКБ (33,8%) и с ЖКБ и СД2 (19,7%) не выявлено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в 1-й группе пациенток мы не выполняли стандартизированную оценку наличия и степени выраженности диабетической автономной нейропатии, в частности ее гастроинтестинальной формы, мы опирались на отсутствие таких упоминаний в заключительном клиническом диагнозе после обследования и лечения всех пациенток в стационаре.

Все пациентки заполняли анкеты для исследования качества жизни (Medical Outcome Study The Short Form-36 – MOS SF-36 [20] и Gallstone Impact Checklist – GIC [21]) и *FA* по «Короткому опроснику по *FA*» с выделением трех уровней *FA*: отсутствующая, умеренная, интенсивная [22].

Для анализа ВНП кодирующей части гена *ABCG8* геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, затем ее амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и далее гидролизировали рестриктазой *AspLE I* с сайтом распознавания GCGC с последующим анализом ВНП длин рестрикционных фрагментов (ПДрФ). Генотипирование гена *ABCG8* проводили с определением аллелей С и G.

При статистической обработке данных исследования использовали пакет SPSS (версия 13.0). Поскольку распределение показателей по данным теста Колмогорова – Смирнова оказалось ненормальным, количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала [Q1, Q3 – 25-й, 75-й квартили], поэтому значимость различий между количественными переменными оценивали методами непараметрической статистики по U-критерию Манна – Уитни и критерию Краскала – Уоллиса. Межгрупповые различия качественных признаков оценивали при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) с применением точного критерия Фишера. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена ρ использовали для анализа простых связей между признаками. Отношение шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали по таблице сопряженности. Уровнем значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки 1-й группы чаще, чем пациентки 2-й группы, испытывали болевой синдром в ПП (97,2% и 86,4%), в ЛП (42,3% и 22,7%), отрыжку (88,7% и 59,1%), изжогу (78,9% и 50,0%), горечь во рту (87,3% и 57,6%), нарушение стула (83,1% и 48,5%, $p < 0,05$ во всех случаях). Интенсивный абдоминальный болевой синдром пациентки

1-й группы отмечали чаще, чем пациентки 2-й группы (78,9% и 59,1%, $p < 0,05$). Среди пациенток 1-й группы уровень ГК выше, чем во 2-й группе (7,77 [7,00; 10,20] и 5,38 [5,01; 5,70] ммоль/л, $p < 0,001$). В 1а-подгруппе пациенток уровень ГК выше по сравнению с пациентками 1б-подгруппы (8,97 [7,40; 11,73] и 7,56 [6,87; 9,40] ммоль/л, $p < 0,05$), что отмечается и в других исследованиях среди пациентов с ЖКБ, перенесших ХЭ [23].

Частота назначений и группы гипогликемических препаратов в подгруппах 1а и 1б были сопоставимы. Среди пациенток самым частым препаратом в обеих подгруппах был метформин (82,1 и 76,7% соответственно; $p > 0,05$). Реже пациенты использовали препараты производных сульфонилмочевины (50,0 и 30,2%; $p > 0,05$), ингибиторы ДПП-4 (25,0 и 18,6%; $p > 0,05$), ингибиторы НГЛТ-2 (14,3 и 14,0%; $p > 0,05$) и инсулины длительного и короткого действия (17,9 и 18,6%; $p > 0,05$).

У пациенток 1-й группы показатели ОТ (108,00 [98,00; 118,00]) и ОБ (112,00 [106,00; 121,00] см) превышали таковые во 2-й группе (100,00 [93,00; 112,00] и 106,00 [100,00; 116,00] см) соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях. Уровни САД (140,00 [130,00; 150,00]), ДАД (90,00 [80,00; 90,00]), ПД (50,00 [50,00; 60,00] мм рт. ст.) также больше, чем во 2-й группе (130,00 [120,00; 130,00], 80,00 [80,00; 90,00], 47,50 [40,00; 50,00] мм рт. ст.), $p < 0,001$ во всех случаях.

Среди пациенток 1-й группы нами не выявлено корреляции уровней ГК или HbA1c с гастроэнтерологическими симптомами, с ИМТ, ОТ, ОБ, САД, ДАД, ПД ($p > 0,05$).

Нами продемонстрировано, что индекс ТуГ в 1-й группе выше, чем во 2-й: 5,09 [4,94; 5,28] и 4,72 [4,52; 4,93], $p < 0,05$. При этом большая часть пациенток в 1-й группе – 76,05% (36,62% и 39,43%) соответствовала 3-м и 4-м квартилям ТуГ. Напротив, во 2-й группе большая часть пациенток 75,76% (46,97% и 28,79%) соответствовала 1-м и 2-м квартилям ТуГ ($p < 0,05$). Также нами выявлено, что превышающий нормальные значения уровень ТуГ встречался в 15,6 раза чаще в 1-й группе (ОШ 15,63; 95% ДИ: 1,96–125,00, $p < 0,05$). Наши результаты совпадают с литературными данными о повышенном риске развития ЖКБ во 2, 3 и 4-м квартилях ТуГ по сравнению с 1-м квартилем [24]. По мнению E. Aksoy et al. [25], ТуГ может предсказывать ЖКБ при пороговом значении 4,82 с чувствительностью 74,2% и специфичностью 72,5%. Также нами обнаружены корреляции индекса ТуГ и ИМТ ($\rho = +0,26$, $p < 0,05$) или ОТ ($\rho = +0,26$, $p < 0,05$) в 1-й группе.

Нами выявлено, что в 1-й и 2-й группах индекс LAP в среднем составил 102,00 [67,21; 130,68] и 64,60 [36,16; 99,60] соответственно, $p < 0,05$. Большая часть пациенток в 1-й группе – 62,00% (25,4% и 36,6%) соответствовала 3-м и 4-м квартилям LAP. Напротив, во 2-й группе большая часть пациенток – 62,10% (37,9% и 24,2%) соответствовала 1-м и 2-м квартилям LAP ($p < 0,05$). Нами обнаружены корреляции индекса LAP и ИМТ ($\rho = +0,65$, $p < 0,001$), ОТ ($\rho = +0,70$, $p < 0,001$) или ОБ ($\rho = +0,53$, $p < 0,001$) в 1-й группе.

По литературным сведениям, пациенты, входящие в наивысший квартиль LAP, имеют более высокий риск

развития ЖКБ (ОШ 2,27 95% ДИ: 1,47–3,49) [26]. X. Li et al. считают, что высокий уровень LAP часто ассоциируется с повышенным содержанием висцерального жира и с ИР, а ИР, в свою очередь, может привести к повышенному синтезу холестерина печенью и снижению секреции желчных кислот, что приводит к гиперхолестеринемии и способствует образованию желчных камней [27]. Также показано, что LAP является сильным предиктором СД2 для женщин (ОШ 19,1; 95% ДИ: 6,57–55,50) [28].

Нами не обнаружены исследования ТуГ и LAP у пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2, но есть работы, подтверждающие прямую связь между LAP и ЖКБ [26] и между LAP и ИР и СД2 [29]. По нашему мнению, для пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2 мониторинг ТуГ и LAP может дать представление об их метаболическом здоровье и риске дальнейших осложнений данных заболеваний.

Средние показатели качества жизни, оцененные нами по опроснику общего типа MOS SF-36 в 1-й и 2-й группе, по которому, чем выше показатели, тем лучше качество жизни, представлены в *табл. 1*.

Качество жизни у пациенток 1-й группы хуже, чем у пациенток 2-й группы, по всем шкалам опросника MOS SF-36 ($p < 0,05$); обращает на себя внимание более выраженное снижение качества жизни у пациенток 1-й группы по шкалам РФФ, ТБ и по домену ФКЗ. Практически по всем шкалам (кроме ПЗ) и доменам опросника MOS SF-36 выявлена обратная корреляция качества жизни и наличия и выраженности симптомов ЖКБ и диспепсии, ИМТ, ОТ, САД, ДАД и ПД, т. е. чем более выражена гастроэнтерологическая симптоматика и выше цифры ИМТ, ОТ и АД, тем хуже качество жизни у пациенток 1-й группы. При оценке качества жизни по опроснику MOS SF-36 значимых отличий между пациентками 1а- и 1б-подгруппы нами не выявлено.

В *табл. 2* представлены средние показатели качества жизни, оцененные нами по специализированному опроснику GIC (чем больше значение, тем хуже качество жизни).

По нашим данным, средние показатели качества жизни по опроснику GIC у пациенток 1-й группы по всем шкалам ниже, чем во 2-й группе (*табл. 2*). У пациенток 1-й группы, так же как и в случае использования опросника MOS SF-36, по всем шкалам опросника GIC продемонстрирована обратная корреляция качества жизни и наличия и выраженности симптомов ЖКБ и диспепсии. При оценке качества жизни по опроснику GIC нами не выявлено значимых отличий между пациентками 1а- и 1б-подгруппы.

У пациенток 1-й группы мы чаще обнаруживали отсутствие ФА, чем у пациенток 2-й группы (*рис.*). Так, отсутствие ФА отмечали у 71,83% пациенток 1-й группы (40,91% – во 2-й группе, $p < 0,001$), у 15,49% – умеренную ФА (24,24% – во 2-й группе, $p > 0,05$), у 12,68% – интенсивную ФА (34,85% – во 2-й группе, $p < 0,05$). По нашим данным, показатели ФА не отличались между пациентками в 1а- и 1б-подгруппах ($p > 0,05$).

В 1-й группе нами не выявлена связь уровня ФА с наличием гастроэнтерологических симптомов. У пациенток 1-й группы при отсутствии ФА средние показатели ГК составляли 8,20 [7,40; 11,30] ммоль/л, при умеренной ФА – 7,55 [6,90; 10,20] ммоль/л, а при интенсивной

● **Таблица 1.** Средние показатели качества жизни по опроснику MOS SF-36 у пациенток 1-й и 2-й группы, Ме [25%, 75%], баллы
 ● **Table 1.** Average quality of life indicators according to the MOS SF-36 questionnaire in patients of groups 1 and 2, Me [25%, 75%], points

Шкалы опросника MOS SF-36	1-я группа	2-я группа	Гастроэнтерологические и антропометрические показатели в 1-й группе	Коэффициент корреляции Спирмена rho в 1-й группе
Физическое функционирование (ФФ)	40,00 [30,00; 60,00]**	80,00 [65,00; 90,00]	- Болевой синдром в ЛП - Изжога - Горечь во рту - ИМТ - ОТ - САД - ПД	-0,26* -0,25* -0,30* -0,34* -0,31* -0,24* -0,28*
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	0,00 [0,00; 0,00]**	25,00 [0,00; 75,00]	- Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - Горечь во рту	-0,26* -0,27* -0,27*
Телесная боль (ТБ)	22,00 [10,00; 32,00]**	32,00 [20,00; 51,00]	- Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - Изжога - Горечь во рту - Нарушения стула	-0,45** -0,45** -0,24* -0,34** -0,26*
Общее здоровье (ОЗ)	35,00 [30,00; 45,00]**	57,00 [45,00; 67,00]	- Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - Горечь во рту - Нарушения стула - САД	-0,25* -0,24* -0,50** -0,24* -0,24*
Жизненная сила (ЖС)	40,00 [35,00; 50,00]**	55,0 [45,00; 60,00]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - Изжога - Горечь во рту - Нарушения стула	-0,27* -0,34** -0,32** -0,41** -0,31** -0,32**
Социальное функционирование (СФ)	62,50 [50,00; 75,00]**	100,00 [75,00; 100,00]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - ДАД	-0,27* -0,40** -0,39** -0,25*
Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)	33,33 [0,00; 66,67]**	100,00 [33,33; 100,00]	- Болевой синдром в ЛП - Изжога - Горечь - Нарушения стула - САД - ДАД - ПД	-0,28* -0,25* -0,37** -0,27* -0,31* -0,26* -0,25*
Психическое здоровье (ПЗ)	72,00 [60,00; 76,00]*	76,00 [72,00; 80,00]	-	-
Физический компонент здоровья (ФКЗ)	26,31 [22,70; 29,86]**	35,77 [30,86; 42,53]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром справа - Интенсивность боли - Изжога - Горечь	-0,24* -0,32** -0,42** -0,32** -0,42**
Психический компонент здоровья (ПКЗ)	46,97 [38,96; 53,64]**	54,02 [48,40; 57,40]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром справа - Интенсивность боли - Горечь - САД - ДАД	-0,28* -0,34** -0,33** -0,32** -0,27* -0,27*

Примечание: при сравнении показателей качества жизни между 1-й и 2-й группой; *p < 0,05, **p < 0,001. Значимость коэффициента корреляции *p < 0,05, **p < 0,01.
 ИМТ – индекс массы тела, ПП – правое подреберье, ЛП – левое подреберье, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление.

ФА – 7,00 [6,66; 7,27] ммоль/л (p < 0,05). Среди пациенток 1-й группы нами выявлена обратная связь уровня ФА с ГК (rho = -0,32, p < 0,05), с ИМТ (rho = -0,38, p < 0,05), с ОТ (rho = -0,32, p < 0,05), с ОБ (rho = -0,45, p < 0,001), с САД (rho = -0,30, p < 0,05) и с ПАД (rho = -0,26, p < 0,05).

Нами выявлены 2 генотипа rs11887534 ABCG8 – CG и GG, причем гетерозиготный генотип чаще выявляли во 2-й группе, чем в 1-й группе (12,68% и 29,82%, p < 0,05) (табл. 3). Аллель С встречался в 1,88 раза чаще среди пациенток во 2-й группе, чем в 1-й группе (p < 0,05).

● **Таблица 2.** Средние показатели качества жизни у пациенток 1-й и 2-й группы по опроснику GIC, баллы, Me [25%, 75%]
 ● **Table 2.** Average quality of life indicators in patients of groups 1 and 2 according to the GIC questionnaire, points, Me [25%, 75%]

Шкалы опросника GIC	1-я группа	2-я группа	Гастроэнтерологические и антропометрические показатели в 1-й группе	Коэффициент корреляции Спирмена rho в 1-й группе
Боль	33,70 [19,40; 51,20]*	23,05 [14,30; 33,70]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром в ПП - Болевой синдром в ЛП - Интенсивность боли - Горечь во рту - ДАД	+0,29 [#] +0,52 ^{##} +0,33 ^{##} +0,51 ^{##} +0,25 [#] +0,23 [#]
Диспепсии	28,40 [18,30; 36,20]**	9,75 [4,30; 14,50]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром в ПП - Болевой синдром в ЛП - Интенсивность боли - Изжога - Горечь во рту - Отрыжка - Метеоризм - Нарушения стула - САД - ДАД	+0,27 [#] +0,48 ^{##} +0,28 [#] +0,47 ^{##} +0,37 ^{##} +0,47 ^{##} +0,41 ^{##} +0,25 [#] +0,24 [#] +0,29 [#] +0,27 [#]
Эмоции	23,60 [12,60; 36,00]**	7,35 [2,50; 14,30]	- Болевой синдром в ПП - Болевой синдром в ЛП - Интенсивность боли - Горечь во рту - САД - ДАД	+0,38 ^{##} +0,27 [#] +0,37 ^{##} +0,24 [#] +0,24 [#] +0,24 [#]
Питание	17,00 [10,70; 24,5]**	6,70 [3,60; 9,70]	- Болевой синдром в ПП - Интенсивность боли - САД	+0,36 ^{##} +0,35 ^{##} +0,25 [#]
Общий счет	118,00 [66,60; 144,30]**	46,75 [29,60; 68,50]	- Болевой абд. синдром - Болевой синдром в ПП - Болевой синдром в ЛП - Интенсивность боли - Изжога - Горечь во рту - Отрыжка - САД - ДАД	+0,28 [#] +0,53 ^{##} +0,26 [#] +0,52 ^{##} +0,29 [#] +0,34 ^{##} +0,25 [#] +0,29 [#] +0,30 [#]

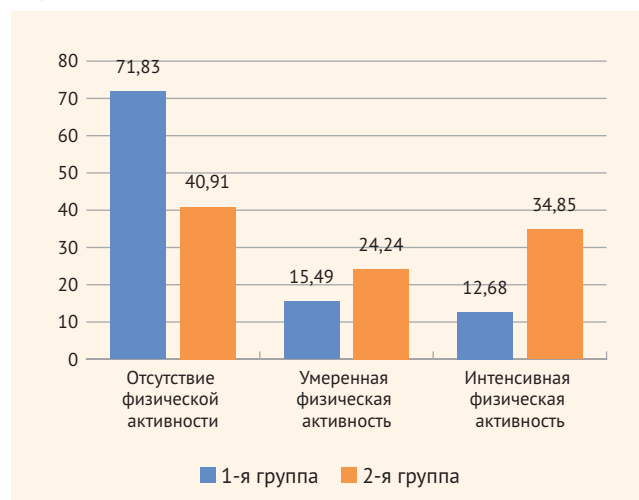
Примечание: при сравнении показателей качества жизни между 1-й и 2-й группой; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. Значимость коэффициента корреляции * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.
 ИМТ – индекс массы тела, ПП – правое подреберье, ЛП – левое подреберье, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление.

При оценке частоты двух генотипов rs11887534 в 1а-группе (CG 14,3%, GG 85,7%) и в 1б-группе (CG 11,6%, GG 88,4%) нами не выявлено различий.

В ряде исследований выявлена связь rs11887534 с нарушением холестеринового метаболизма, включая риски развития ЖКБ [10, 11, 30, 31]. В других работах не выявлено ассоциации между несколькими ВНП ABCG5/G8 и ЖКБ [12] и СД2 [13]. Также известно, что rs4299376 и rs6544713 ABCG8 и rs6756629 ABCG5/G8 значимо связаны со всеми маркерами абсорбции холестерина при СД2, кроме того, rs4299376 ассоциирован с повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак, но не с уровнем ГК через 2 ч после еды [14]. Ряд исследований указывают на повышенную частоту гетерозиготного генотипа rs11887534 у лиц с ЖКБ по сравнению с контролем [30, 31]. При этом в исследовании E. Abed et al. не отмечено различий в частотах rs11887534 среди здоровых лиц и лиц с СД2 [32]. Вероятно, в связи с этим в 1-й группе, по сравнению со 2-й, более значимым фактором развития ЖКБ у части пациенток стало наличие СД2, чему есть подтверждение в мировой литературе [4].

● **Рисунок.** Частота уровней интенсивности физической активности в 1-й и 2-й группах пациенток, %

● **Figure.** Frequency of physical activity intensity levels in groups 1 and 2 of patients, %



● **Таблица 3.** Частота аллелей и генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs11887534 у пациенток 1-й и 2-й группы, %

● **Table 3.** Frequency of alleles and genotypes of the rs11887534 nucleotide sequence variants in patients of groups 1 and 2, %

Аллели и генотипы ABCG8	1-я группа		2-я группа		p
	n	%	n	%	
С	9	6,34	17	14,91	< 0,05
G	133	93,66	97	85,09	
CC	0	0	0	0	-
CG	9	12,68	17	29,82	< 0,05
GG	62	87,32	40	70,18	

Нами не выявлено корреляций частоты аллелей или генотипов rs11887534 с наличием гастроэнтерологических симптомов. Средние показатели ГК, ТГ, TyG, LAP, САД, ДАД, ПД или ФА у пациенток 1-й группы с различными генотипами rs11887534 не различались (табл. 4).

В 1-й группе нами не выявлено корреляций наличия двух генотипов rs11887534 с показателями качества жизни по опросникам MOS SF-36 и GIC, уровнем ГК, уровнями ФА. Показатели качества жизни у пациенток с генотипами GG и GC rs11887534 в 1-й группе не отличалось по шкалам MOS SF-36 и GIC.

ВЫВОДЫ

Среди пациенток 1-й группы гастроэнтерологические симптомы, повышенные уровни ГК, индексов TyG, LAP или низкие уровни ФА встречались чаще, чем у пациенток 2-й группы. Среди пациенток 1-й группы нами не выявлено ассоциации гастроэнтерологических симптомов с показателями ГК, HbA1c, TyG, LAP или ФА.

● **Таблица 4.** Средние показатели ГК, ТГ, TyG, LAP, САД, ДАД, ПД и ФА у пациенток 1-й группы с различными генотипами rs11887534 ABCG8, Me [25%, 75%]

● **Table 4.** Average values of BG, TG, TyG, LAP, SBP, DBP, PD and PA in patients of group 1 with different genotypes of rs11887534 ABCG8, Me [25%, 75%]

Показатель	ABCG8 CG	ABCG8 GG	p
ГК	7,60 [7,40; 9,66]	7,79 [7,00; 10,20]	>0,05
ТГ	1,70 [1,46; 2,40]	1,94 [1,60; 2,60]	>0,05
TyG	5,03 [4,89; 5,33]	5,09 [4,95; 5,25]	>0,05
LAP	74,46 [59,20; 130,39]	103,50 [69,66; 130,68]	>0,05
САД	140,00 [130,00; 140,00]	140,00 [130,00; 150,00]	>0,05
ДАД	90,00 [80,00; 90,00]	90,00 [80,00; 90,00]	>0,05
ПД	50,00 [50,00; 55,00]	50,00 [50,00; 60,00]	>0,05
ФА	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,25]	>0,05

ГК – глюкоза крови, ТГ – триглицериды, TyG – индекс триглицеридов-глюкозы, LAP – индекс накопления липидов, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, ФА – физическая активность.

Среди пациенток 1-й группы качество жизни по опросникам SF-36 и GIC было хуже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), по всем шкалам двух опросников (за исключением шкалы ПЗ) продемонстрирована обратная корреляция качества жизни и наличия и интенсивности гастроэнтерологических симптомов.

Среди пациенток 1-й группы аллель С и генотип CG rs11887534 ABCG8 встречались реже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Нами не выявлено корреляций ВНП rs11887534 с гастроэнтерологическими симптомами, ГК, качеством жизни или ФА среди пациенток 1-й группы.

Поступила / Received 28.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2025
Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

1. Григорьева ИН, Рагино ЮИ, Шахтштейн ЕВ, Рябиков АН, Вережкин ЕГ, Воевода МИ. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина Е). *Дневник Казанской медицинской школы*. 2016;(2):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wncxch>.
2. Grigor'eva IN, Ragino Yul, Schakhtschneider EV, Ryabikov AN, Verevkin EG, Voevoda MI. Gallstone disease: results of our 20-year studies (Part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism). *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly*. 2016;(2):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wncxch>.
3. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):238–46. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000226115.97436.c0>.
4. Song ST, Shi J, Wang XH, Guo YB, Hu ФФ, Zhu F et al. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2020;21(4):237–245. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12857>.
5. Терещенко ИВ, Каменских ЯА, Каюшев ПЕ. О сочетании сахарного диабета и желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):105–109. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158710105-109>.
6. Tereshchenko IV, Kamenskikh YaA, Kaiushev PE. The concurrence of diabetes mellitus and gallstone disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):105–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20158710105-109>.
7. Wang F, Wang J, Li Y, Yuan J, Yao P, Wei S et al. Gallstone Disease and Type 2 Diabetes Risk: A Mendelian Randomization Study. *Hepatology*. 2019;70(2):610–620. <https://doi.org/10.1002/hep.30403>.
8. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Суворова ТС, Чикинев ЮВ, Толстых ГН, Непомнящих ДЛ и др. Характеристики артериальной гипертензии у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Атеросклероз*. 2023;19(3):203–205. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-203-205>.
9. Grigor'eva IN, Notova TE, Suvorova TS, Chikinev YuV, Tolstih GN, Nepomnyashchikh DL et al. Characteristics of arterial hypertension in patients with cholelithiasis combined with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):203–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-203-205>.
10. Григорьева ИН, Нотова ТЕ. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2-го типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*. 2023;19(1):47–56. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.

- Grigor'eva IN, Notova TE. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis*. 2023;19(1):47–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.
8. Zein AA, Kaur R, Hussein TOK, Graf GA, Lee JY. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(5):1259–1268. <https://doi.org/10.1042/BST20190130>.
9. Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Kurtz U, Mössner J, Churchill GA et al. Association of a lithogenic Abcg5/Abcg8 allele on Chromosome 17 (Lith9) with cholesterol gallstone formation in PERA/Eil mice. *Mamm Genome*. 2005;16(7):495–504. <https://doi.org/10.1007/s00335-005-000>.
10. Krawczyk M, Niewiadomska O, Jankowska I, Jankowski K, Więckowski S, Lebensztejn D et al. Common variant p.D19H of the hepatobiliary sterol transporter ABCG8 increases the risk of gallstones in children. *Liver Int*. 2022;42(7):1585–1592. <https://doi.org/10.1111/liv.15186>.
11. Teng M-S, Yeh K-H, Hsu L-A, Chou H-H, Er L-K, Wu S, Ko Y-L. Differential Effects of ABCG5/G8 Gene Region Variants on Lipid Profile, Blood Pressure Status, and Gallstone Disease History in Taiwan. *Genes*. 2023;14(3):754. <https://doi.org/10.3390/genes14030754>.
12. Siddapuram SP, Mahurkar S, Duvvuru NR, Mitnala S, Guduru VR, Rebala P, Mansard MJ. Hepatic cholesterol transporter ABCG8 polymorphisms in gallstone disease in an Indian population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1093–1098. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06309.x>.
13. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, Perry JRB, Stewart ID, Willems SM et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(13):1383–1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.14568>.
14. Cederberg H, Gylling H, Miettinen TA, Paananen J, Vangipurapu J, Pihlajamäki J et al. Non-cholesterol sterol levels predict hyperglycemia and conversion to type 2 diabetes in Finnish men. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e67406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067406>.
15. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Тов НЛ. Полиморфизмы АПОЕ, липиды крови и клинико-биохимические показатели у пациенток с ЖКБ и ЖКБ в сочетании с СД2. *Атеросклероз*. 2024;20(4):421–429. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-421-429>.
- Grigor'eva IN, Notova TE, Tov NL. Apolipoprotein E gene polymorphism, blood lipids and clinical-biochemical values in gallstone disease with T2DM women. *Atherosclerosis*. 2024;20(4):421–429. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-421-429>.
16. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
17. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.3>.
18. Канева АМ, Потолитына НН, Бойко ЕР. Диапазон варьирования значений индекса накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) у здоровых жителей европейского Севера России. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):179–186. <https://doi.org/10.14341/omet11278>.
- Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER. Range of values for lipid accumulation product (LAP) in healthy residents of the European north of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):179–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet11278>.
19. Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complicat*. 2018;32(3):266–270. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007>.
20. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Тов НЛ, Суворова ТС, Непомнящих ДЛ. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
- Grigor'eva IN, Efimova OV, Tov NL, Suvorova TS, Nepomnyashchikh DL. Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
21. Russell ML, Preshaw RM, Brant RF, Bultz BD, Page SA. Disease-specific quality of life: the Gallstone Impact Checklist. *Clin Invest Med*. 1996;19(6):453–460. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8959355>.
22. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Лищенко ОВ. *Методические рекомендации по повышению физической активности*. Воронеж: ООО «Канцтовары»; 2019. 54 с. Режим доступа: <https://www.mgpru.ru/wp-content/uploads/2020/11/Fizicheskaya-aktivnost-2019.pdf>.
23. Chavez-Tapia NC, Kinney-Novelo IM, Sifuentes-Rentería SE, Torres-Zavala M, Castro-Gastelum G, Sánchez-Lara K et al. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2012;11(1):85–89. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31490-5](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31490-5).
24. Li H, Jiang G, Yu W, Luo J, Li S, Xie L et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025;40(2):404–412. <https://doi.org/10.1111/jgh.16828>.
25. Aksoy E, Ergenç Z, Ocak Ök, Ergenç H. Triglyceride-Glucose Index is a Reliable Predictor of Metabolic Disorder in Gallstones. *Bezmialem Science*. 2024;12(3):363–367. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2024.43043>.
26. Wang H, Feng X, Huang Q, Zheng X. Association between lipid accumulation products and gallstones: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2017–2020. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):311. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03410-9>.
27. Li X, Wang J, Leng K. Lipid accumulation product and gallstone risk in US adults: A cross-sectional analysis of NHANES 2017–2020 data. *PLoS ONE*. 2024;19(12):e0315235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315235>.
28. Ayundini G, Astrella C, Tahapary D, Soewondo P. A Systematic Review on the Association between Lipid Accumulation Product Index and Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2019;34(1):16–20. <https://doi.org/10.15605/jafes.034.01.04>.
29. Ahn N, Baumeister SE, Amann U, Rathmann W, Peters A, Huth C et al. Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes. *Sci Rep*. 2019;9(1):9693. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46187-8>.
30. Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, Walier M, Wienker TF, Ciocan A et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology*. 2007;46(3):793–801. <https://doi.org/10.1002/hep.21847>.
31. Chauhan T, Mittal RD, Mittal B. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(3):290–311. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00832-1>.
32. Abed E, Jarrar Y, Alhawari H, Abdullah S, Zihlif M. The association of cytochrome 7A1 and ATP-binding cassette G8 genotypes with type 2 diabetes among Jordanian patients. *Drug Metab Pers Ther*. 2021;37(2):149–154. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0164>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Григорьева, Т.Е. Нотова, Д.Л. Непомнящих

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Григорьева, Т.Е. Нотова

Написание текста – И.Н. Григорьева, Т.Е. Нотова

Сбор и обработка материала – Т.Е. Нотова

Обзор литературы – Т.Е. Нотова

Анализ материала – И.Н. Григорьева, Т.Е. Нотова

Статистическая обработка – Т.Е. Нотова

Редактирование – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Grigor'eva, Tatiana E. Notova, David L. Nepomnyashchikh

Study concept and design – Irina N. Grigor'eva, Tatiana E. Notova

Text development – Irina N. Grigor'eva, Tatiana E. Notova

Collection and processing of material – **Tatiana E. Notova**

Literature review – **Tatiana E. Notova**

Material analysis – **Irina N. Grigor'eva, Tatiana E. Notova**

Statistical processing – **Tatiana E. Notova**

Editing – **Irina N. Grigor'eva, David L. Nepomnyashchikh**

Approval of the final version of the article – **Irina N. Grigor'eva, David L. Nepomnyashchikh**

Информация об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; Scopus Author ID: 7004630757; Researcher ID: JGE-0324-2023; SPIN-код: 7198-3163, Author ID: 96089; grigorieva2024@yandex.ru

Нотова Татьяна Евгеньевна, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; notovivan007@mail.ru

Непомнящих Давид Львович, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine –branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Scopus Author ID: 7004630757; Researcher ID: JGE-0324-2023; grigorieva2024@yandex.ru

Tatiana E. Notova, Therapist, Gastroenterologist, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; 130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia; notovivan007@mail.ru

David L. Nepomnyashchikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; dln_nco@mail.ru

Инфаркт миокарда у мужчины 18 лет, развившийся после приема энергетических напитков

Е.В. Гордеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4048-5308>, duet76@mail.ru

С.А. Рафф^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5791-4677>, staraff@mail.ru

М.Р. Бахчоян², <https://orcid.org/0000-0001-5212-285X>, marbach1988@mail.ru

Н.В. Кижватова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1477-5061>, kijnat@yandex.ru

Е.Д. Космачева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>, kosmachova_h@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

В Российской Федерации продолжает расти популярность энергетических напитков. Продукты широко рекламируются и не имеют возрастных ограничений. Подростки и молодые люди, испытывающие повышенные психоэмоциональные и профессиональные нагрузки, активно принимают напитки, повышающие работоспособность за счет содержания большого количества кофеина, а также гуараны, таурина, женьшеня и сахара. Хорошо известны дозозависимые нежелательные эффекты приема кофеинсодержащих напитков, такие как тахикардия, головная боль, тревога и сердцебиение, связанные с высокими дозами кофеина. Вместе с тем описаны случаи опасных для жизни сердечно-сосудистых событий, в т. ч. инфаркта миокарда, у молодых людей, принимающих большое количество энергетических напитков. При отсутствии традиционных факторов риска атеросклероза патогенез инфаркта миокарда может быть ассоциирован с негативным влиянием энергетиков на эндотелиальную функцию и тромбоцитарный гемостаз, приводящим к состоянию гиперкоагуляции и тромботической окклюзии коронарных артерий, а также к вазоспазму коронарного русла. В статье представлен клинический случай развития острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчины 18 лет, длительно злоупотреблявшего энергетическими напитками в отсутствие других факторов риска. При проведении клинко-инструментального исследования диагностирован первичный Q-позитивный передний распространенный инфаркт миокарда, связанный со спазмом коронарной артерии. Проведено консервативное лечение, клинические симптомы ишемии не рецидивировали. При динамическом наблюдении сохранялось умеренное снижение фракции выброса левого желудочка. Дебют ангинозной боли после употребления энергетических напитков требует исключения острого коронарного синдрома. В контексте накапливающихся данных о взаимосвязи коронарных событий и избыточного потребления энергетических напитков необходимо обратить внимание как медицинских работников, так и широкой общественности на потенциальные риски, рекомендуя ограничить потребление данных продуктов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда молодого возраста, энергетические напитки, острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий, кофеин, вазоспазм коронарного русла

Для цитирования: Гордеева ЕВ, Рафф СА, Бахчоян МР, Кижватова НВ, Космачева ЕД. Инфаркт миокарда у мужчины 18 лет, развившийся после приема энергетических напитков. *Медицинский совет.* 2025;19(16):300–313. <https://doi.org/10.21518/ms2025-420>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myocardial infarction in an 18-year-old man that developed after taking energy drinks

Elena V. Gordeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4048-5308>, duet76@mail.ru

Stanislav A. Raff^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5791-4677>, staraff@mail.ru

Mariam R. Bakhchoyan², <https://orcid.org/0000-0001-5212-285X>, marbach1988@mail.ru

Natalia V. Kizhvatoва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1477-5061>, kijnat@yandex.ru

Elena D. Kosmacheva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>, kosmachova_h@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st of May St., Krasnodar, 350086, Russia

Abstract

In the Russian Federation, energy drinks continue to grow in popularity. These products are widely advertised and have no age restrictions. Adolescents and young adults experiencing increased psycho-emotional and professional stress actively consume beverages that enhance performance due to their high caffeine content, as well as guarana, taurine, ginseng, and sugar. The dose-dependent adverse effects of consuming caffeine-containing beverages are well-known, including tachycardia, head-

ache, anxiety, and palpitations, and are linked to high caffeine doses. However, there have been reported cases of life-threatening cardiovascular events, including myocardial infarction in young individuals who consume large quantities of energy drinks. In the absence of traditional risk factors for atherosclerosis, the pathogenesis of myocardial infarction may be associated with the negative effects of energy drinks on endothelial function and platelet hemostasis, leading to a state of hypercoagulation and thrombotic occlusion of the coronary arteries, as well as coronary vasospasm. The article presents a clinical case of acute ST-segment elevation myocardial infarction in an 18-year-old man with a history of prolonged energy drink abuse in the absence of other risk factors. Clinical and instrumental examination revealed a primary Q-wave anterior extensive myocardial infarction related to coronary artery spasm. Conservative treatment was administered, and clinical symptoms of ischemia did not recur. During dynamic follow-up, a moderate reduction in left ventricular ejection fraction persisted. The onset of angina after energy drink consumption requires the exclusion of acute coronary syndrome. Given the accumulating evidence of an association between coronary events and excessive energy drink consumption, it is necessary to draw the attention of both healthcare professionals and the general public to the potential risks, recommending limited consumption of these products.

Keywords: myocardial ischemia, myocardial infarction in young people, energy drinks, caffeine, coronary vasospasm

For citation: Gordeeva EV, Raff SA, Bakhchoyan MR, Kizhvatoва NV, Kosmacheva ED. Myocardial infarction in an 18-year-old man that developed after taking energy drinks. *Meditsinskiy sovet*. 2025;19(16):300–313. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-420>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые катастрофы являются ежегодно причиной смерти около 15 млн человек в мире и основной причиной смертности в нашей стране. Хотя инфаркт миокарда (ИМ) развивается преимущественно у лиц старше 45 лет, он все чаще диагностируется у молодых людей, что связано как с растущей распространенностью традиционных факторов риска (ФР), так и с приемом новых психоактивных веществ, а также с комбинацией этих факторов [1, 2]. Известно, что прием кокаина является одной из частых причин появления боли в грудной клетке у лиц молодого возраста и может спровоцировать развитие ИМ. В течение последних 20 лет во всем мире резко выросло употребление энергетических напитков (ЭН), впервые выпущенных в Японии в 1960 г.: по данным Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов, до 18% детей в возрасте 10 лет и младше, 68% подростков и 30% взрослых принимают ЭН [3]. ЭН многокомпонентны, они содержат кофеин, гуарану, таурин, женьшень и сахар. Одна банка коммерческого ЭН содержит 40–200 мг кофеина, в то время как максимальная рекомендуемая суточная доза для взрослого человека составляет 400 мг, а смертельная – 10 г. Большинство других ингредиентов содержатся в ЭН в субтерапевтических дозах и, вероятно, не несут опасности, но долгосрочные последствия комбинированного потребления этих веществ с кофеином неизвестны [4].

Исследования, посвященные оценке влияния ЭН на сердечно-сосудистую систему здоровых добровольцев, продемонстрировали связь их приема с повышением АД и ЧСС, удлинением интервала QT, увеличением агрегации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией [5]. Нарушения ритма, как суправентрикулярные, так и желудочковые, являются частой причиной обращения за медицинской помощью при употреблении ЭН [6]. Опубликованы случаи развития острого ИМ, ассоциированного с приемом ЭН [7, 8]. G. Lippi et al. представили обзор 8 клинических случаев, посвященных инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин в возрасте от 13 до 32 лет,

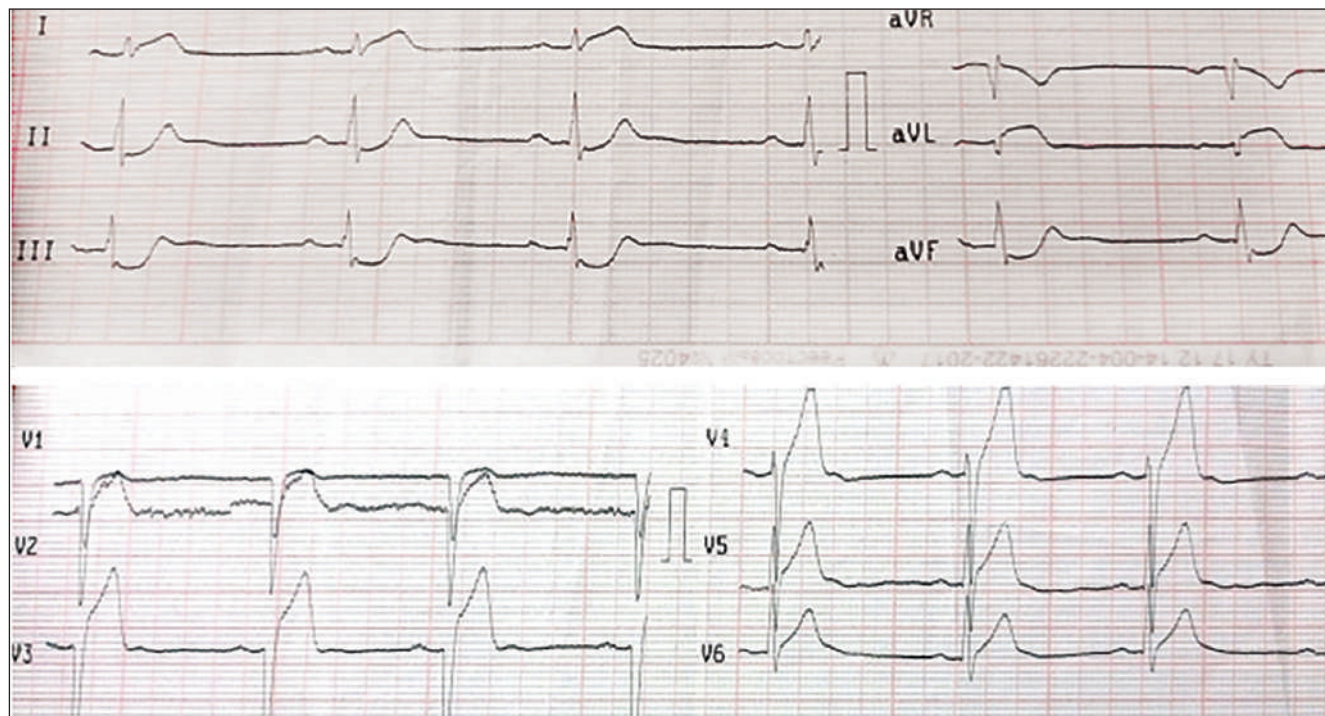
употреблявших значительный объем ЭН. Среди установленных при ангиографии причин были вазоспазм и тромбоз коронарных артерий. Авторы обзора обращают внимание на связь между злоупотреблением ЭН и развитием ишемии миокарда, несмотря на отсутствие рандомизированных и проспективных исследований [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

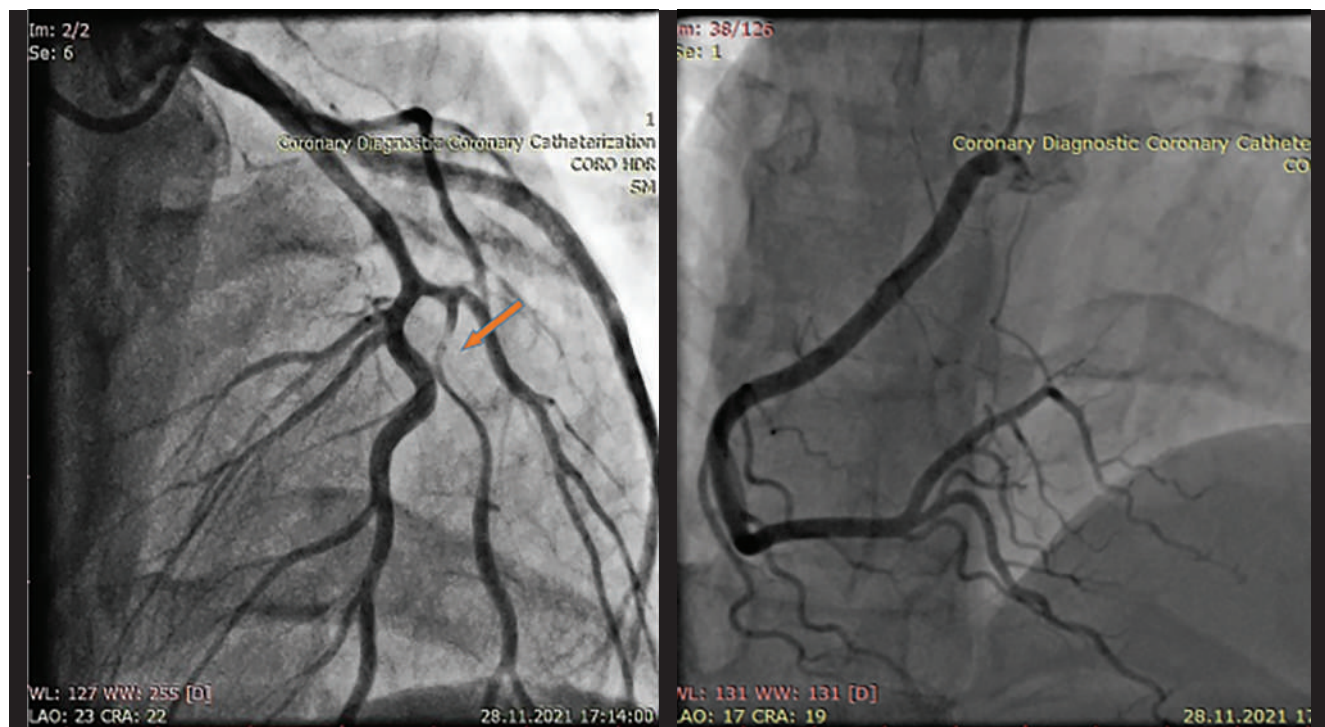
Пациент 18 лет, в течение 2 лет регулярно принимал ЭН, до 2 л в сутки, накануне обращения за медицинской помощью выпил 0,5 л напитка Flash. Утром отметил появление интенсивной ангинозной боли, одышки, потливости. Через 2 ч вызвал бригаду скорой медицинской помощи, на ЭКГ была зарегистрирована элевация сегмента ST, установлен диагноз «ОКС с подъемом сегмента ST», введен болюс гепарина, тикагрелор, бета-адреноблокаторы, нитраты. Ангинозные боли были купированы, а пациент доставлен в сосудистый центр. Традиционных ФР ИБС выявлено не было, семейный анамнез не отягощен. Обращало на себя внимание нарушение режима сна – ночные часы молодой человек проводил за компьютером. При объективном обследовании: АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 75 в минуту, отсутствовали признаки сердечной недостаточности и патологии других внутренних органов и систем. На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 73 в минуту. Элевация сегмента ST в I, aVL, V1–V6 до 4 мм. Патологический зубец Q в V1–V3 (рис. 1).

При поступлении уровень высокочувствительного тропонина I – 8,26 нг/мл (0,000–0,040), через 5 ч – более 50,0 нг/мл; КФК-МВ – 34,68 ед/л (<24,00), в динамике – 92,80 ед/л, показатели липидного обмена были в норме: холестерин общий – 2,89 ммоль/л, триглицериды – 0,81 ммоль/л, ЛПНП – 1,53 ммоль/л, ЛПВП – 0,99 ммоль/л. При проведении эхокардиографии (ЭХОКГ) выявлено умеренное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 46% при неизменных размерах полостей, акинез верхушечных сегментов и средней трети межжелудочковой перегородки, гипокинез среднего переднего

- **Рисунок 1.** ЭКГ, зарегистрированная на догоспитальном этапе. Синусовый ритм с ЧСС 73 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Элевация сегмента ST в I, aVL, V1-V6 до 1,1 мВ. Патологический зубец Q в V1-V3. Реципрокная депрессия ST в II, III, aVF
- **Figure 1.** ECG recorded at the prehospital stage. Sinus rhythm with a heart rate of 73 beats per minute. Normal position of the EOS. ST segment elevation in I, aVL, V1-V6 up to 1.1 mV. Pathological Q wave in V1-V3. Reciprocal ST depression in II, III, aVF



- **Рисунок 2.** Коронароангиография. Стрелкой указана зона ангиоспазма
- **Figure 2.** Coronary angiography. The arrow indicates the area of angiospasm

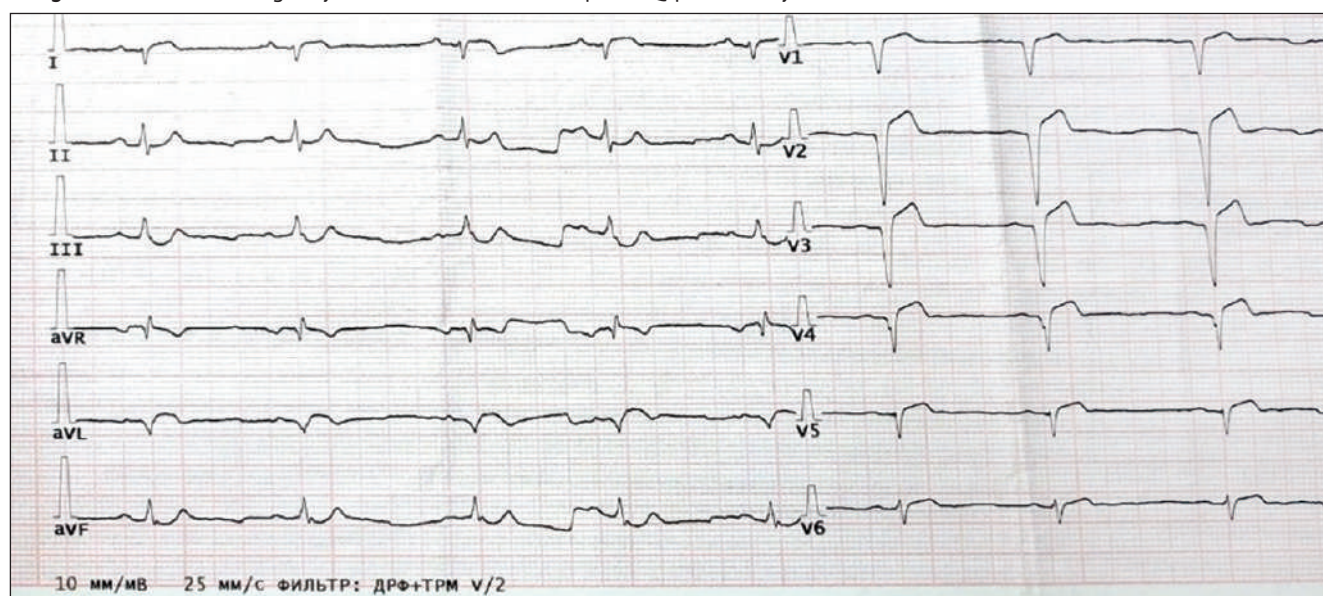


сегмента передней стенки левого желудочка. При коронароангиографии (КАГ) зарегистрирован спазм диагональной ветви 2 порядка с формированием стеноза 90%. В остальном коронарное русло не было изменено. Был установлен диагноз: «первичный Q-позитивный передний

распространенный инфаркт миокарда ЛЖ от 28.11.2021 г. 2-го типа (вазоспазм). ОЧН I по Killip».

Лечение в стационаре включало комбинированную антиагрегантную, гиполипидемическую терапию. Состояние было стабилизировано, ангинозные боли не

- **Рисунок 3.** ЭКГ при выписке. Динамика переднего распространенного Q-положительного инфаркта миокарда
 ● **Figure 3.** ECG at discharge. Dynamics of anterior widespread Q-positive myocardial infarction



рецидивировали. При выписке была назначена двойная антиагрегантная терапия, зофеноприл, дилтиазем.

Пациент продолжает наблюдение в центре, прекратил прием ЭН, ангинозные боли не рецидивировали. При оценке ЭХОКГ в динамике сохраняется умеренное снижение ФВЛЖ (46–48%), локальные нарушения сократимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличивающееся употребление ЭН стало нормой в нашем обществе, особенно среди молодых людей. Появляется все больше данных, свидетельствующих о пагубном воздействии ЭН на сердечно-сосудистую систему [5]. Впервые ИМ с подъемом сегмента ST и развитием фибрилляции желудочков после чрезмерного употребления ЭН был описан в 2009 г. у 28-летнего мужчины A.J. Berger и K. Alford [7]. При КАГ был выявлен генерализованный вазоспазм коронарных артерий (КА) в отсутствии признаков атеросклероза. Авторы связали заболевание с высоким уровнем кофеина и таурина в его крови вследствие чрезмерного употребления ЭН. Опубликованы случаи тромбоза КА при употреблении ЭН [9].

Наш пациент принимал до 2 л ЭН в сутки (600 мг кофеина), что в 1,5 раза превышает максимальную суточную дозу. У пациента не было выявлено ФР ИБС и атеросклеротического поражения коронарного русла. Коронарный вазоспазм является одной из причин инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА; может возникать при приеме лекарственных препаратов или токсичных веществ, и, вероятно, комбинации веществ, содержащихся в ЭН и вызывающих гиперреактивность гладкой мускулатуры сосудов, либо спонтанно из-за нарушений

тонуса КА [10]. Вызывает затруднение тактика ведения таких пациентов. При документированном вазоспазме предложены блокаторы кальциевых каналов и другие антиспастические средства (нитраты, никорандил, цилостазол), обсуждается назначение статинов [11], антитромбоцитарной терапии [12]. Нашему пациенту были рекомендованы оптимизация режима сна, отказ от употребления ЭН, длительный прием дилтиазема, зофеноприла. В течение месяца пациент принимал розувастатин и клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Такое назначение было основано на известной связи эпизодов коронарораспазма и активации тромбоцитов с развитием тромбоза КА [10], спровоцированных приемом ЭН, а также возможностью последующего спонтанного тромболизиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с подозрением на ИМ в возрасте до 45 лет следует учитывать злоупотребление психоактивными веществами, в т. ч. общедоступными, такими как ЭН. Многочисленные описания клинических случаев и отдельные рандомизированные исследования свидетельствуют о негативных последствиях чрезмерного их употребления, при этом преобладающим фактором развития ИМ на фоне ЭН, по данным КАГ, является вазоспазм. Дискуссионным является вопрос о целесообразности длительной антитромботической и гиполипидемической терапии у таких пациентов при отсутствии традиционных ФР.

Поступила / Received 16.05.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025
 Принята в печать / Accepted 23.07.2025

Список литературы / References

1. Sood A, Singh A, Gadkari C. Myocardial Infarction in Young Individuals: A Review Article. *Cureus*. 2023;15(4):e37102. <https://doi.org/10.7759/cureus.37102>.
2. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, Singh M. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):136–156. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.001>.
3. Breda JJ, Whiting SH, Encarnação R, Norberg S, Jones R, Reinap M, Jewell J. Energy drink consumption in europe: a review of the risks, adverse health

- effects, and policy options to respond. *Front Public Health*. 2014;2:134. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00134>.
4. Wajih Ullah M, Lakhani S, Siddiq W, Handa A, Kahlon Y, Siddiqui T. Energy Drinks and Myocardial Infarction. *Cureus*. 2018;10(5):e2658. <https://doi.org/10.7759/cureus.2658>.
 5. Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN et al. Impact of High Volume Energy Drink Consumption on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011318. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011318>.
 6. Cao DX, Maiton K, Nasir JM, Estes NAM, Shah SA. Energy Drink-Associated Electrophysiological and Ischemic Abnormalities: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:679105. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.679105>.
 7. Berger AJ, Alford K. Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated "energy drinks". *Med J Aust*. 2009;190(1):41–43. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02263.x>.
 8. Pallangyo P, Bhalia SV, Komba M. Acute Myocardial Infarction Following the Consumption of Energy Drink in a 28-Year-Old Male: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231168811. <https://doi.org/10.1177/23247096231168811>.
 9. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Energy Drinks and Myocardial Ischemia: A Review of Case Reports. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(3):207–212. <https://doi.org/10.1007/s12012-015-9339-6>.
 10. Tanaka A, Taruya A, Shibata K, Fuse K, Katayama Y, Yokoyama M et al. Coronary artery lumen complexity as a new marker for refractory symptoms in patients with vasospastic angina. *Sci Rep*. 2021;11(1):13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79669-1>.
 11. Parwani P, Kang N, Safaeipour M, Mamas MA, Wei J, Gulati M et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients with MINOCA. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6):561–570. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01874-x>.
 12. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Brugaletta S, Angiolillo DJ. The Role of Antiplatelet Therapy in Patients With MINOCA. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:821297. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.821297>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Гордеева, Н.В. Кижватова**

Написание текста – **Е.В. Гордеева**

Сбор и обработка материала – **С.А. Рафф, М.Р. Бахчоян**

Обзор литературы – **Е.В. Гордеева, Е.Д. Космачева**

Анализ материала – **С.А. Рафф, М.Р. Бахчоян, Е.Д. Космачева**

Редактирование – **Н.В. Кижватова, Е.Д. Космачева**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Гордеева, Е.Д. Космачева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Gordeeva, Natalia V. Kizhvatova**

Text development – **Elena V. Gordeeva**

Collection and processing of material – **Stanislav A. Raff, Mariam R. Bakhchoyan, Elena D. Kosmacheva**

Literature review – **Elena V. Gordeeva, Elena D. Kosmacheva**

Material analysis – **Stanislav A. Raff, Mariam R. Bakhchoyan**

Editing – **Natalia V. Kizhvatova, Elena D. Kosmacheva**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Gordeeva, Elena D. Kosmacheva**

Информация об авторах:

Гордеева Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии №1, врач-терапевт, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; duet76@mail.ru

Рафф Станислав Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующий кардиологическим отделением №1, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; staraff@mail.ru

Бахчоян Мариам Рубеновна, врач-кардиолог кардиологического отделения №1, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; marbach1988@mail.ru

Кижватова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующая отделением экспертизы качества, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; kijnat@yandex.ru

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, главный кардиолог Краснодарского края, заведующая кафедрой терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заместитель главного врача, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; kosmachova_h@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Chair of Therapy №1, Therapist, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; duet76@mail.ru

Stanislav A. Raff, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Chair of Therapy №1, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Cardiology Department No. 1, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st of May St., Krasnodar, 350086, Russia; staraff@mail.ru

Mariam R. Bakhchoyan, Cardiologist at Cardiology Department No. 1, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st of May St., Krasnodar, 350086, Russia; marbach1988@mail.ru

Natalia V. Kizhvatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Chair of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Quality Expertise Department, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st of May St., Krasnodar, 350086, Russia; kijnat@yandex.ru

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Cardiologist of the Krasnodar Territory, Head of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st of May St., Krasnodar, 350086, Russia; kosmachova_h@mail.ru

Патофизиология сосудистых когнитивных расстройств, ассоциированных с инфарктом миокарда

А.А. Евсюков¹, М.М. Петрова¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, Н.Ю. Шимохина^{1✉}, doctorkardiolog99@rambler.ru, Д.С. Каскаева¹, А.Р. Лейман¹, С.Н. Азимова¹, А.М. Бекузарова¹, С.С. Степаненко¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. ожидается увеличение числа пациентов, страдающих деменцией. К сожалению, первые симптомы, заметные для пациента и его окружения, проявляются спустя относительно продолжительное время после начала заболевания, что является прогностически неблагоприятным фактором. Существует множество этиологических причин, которые способствуют развитию нарушения когнитивных способностей. В структуре заболеваемости второе место принадлежит сосудистой деменции, которая будет рассмотрена в данной статье. Стоит помнить, что нарушения липидного обмена среди населения РФ составляют в среднем 58,4%, что является одним из главных факторов риска инфаркта миокарда, который непосредственно связан с развитием сосудистых когнитивных расстройств (СКР). Согласно анализу исследований, приведенных в данном обзоре, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, отмечается повышенный риск развития когнитивных расстройств, связанных с патоморфологическими изменениями, такими как нейровоспаление и уменьшение плотности дендритных клеток. Также было продемонстрировано, что апоптоз и изменения «Альцгеймер-ассоциированных» белков в различных зонах мозга при СН способствуют развитию СКР. Патофизиологическая связь между инфарктом миокарда и СКР реализуется через сосудистую дисрегуляцию, нарушение церебральной перфузии, а также такие факторы, как окислительный стресс, воспаление, дисфункция нейроваскулярной единицы, атеросклероз и реперфузионное повреждение, приводящие к микроинфарктам, гипоперфузии и когнитивным нарушениям. Повышенный риск развития СКР отмечается у пациентов после коронарной реваскуляризации, что требует особого внимания к их когнитивному статусу в постпервичный период.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, когнитивные функции, церебральная гипоперфузия, провоспалительные цитокины, микроглия, амилоидная ангиопатия

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ (2023–2025 гг.): «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», №123022800057-6. Научное исследование профинансировано ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Для цитирования: Евсюков АА, Петрова ММ, Шнайдер НА, Шимохина НЮ, Каскаева ДС, Лейман АР, Азимова СН, Бекузарова АМ, Степаненко СС. Патофизиология сосудистых когнитивных расстройств, ассоциированных с инфарктом миокарда. *Медицинский совет*. 2025;19(16):305–313. <https://doi.org/10.21518/ms2025-419>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiology of vascular cognitive disorders associated with myocardial infarction

Aleksandr A. Evsyukov¹, Marina M. Petrova¹, Natalia A. Shnayder^{1,2}, Natalya Yu. Shimokhina^{1✉}, doctorkardiolog99@rambler.ru, Darya S. Kaskaeva¹, Alena R. Leyman¹, Sevinch N. Azimova¹, Amaga M. Bekuzarova¹, Sofya S. Stepanenko¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

Abstract

According to the World Health Organization, there is an anticipated increase in the number of patients suffering from dementia by 2030. Unfortunately, the initial symptoms noticeable to patients and their surroundings tend to appear relatively late after the onset of the disease, which is a poor prognostic factor. There are numerous etiological factors contributing to the development of cognitive impairments. Vascular dementia accounts for the second most common type of dementia among disease cases and will be discussed in this article. It is important to note that lipid metabolism disorders affect approximately 58.4% of the Russian population, representing one of the main risk factors for myocardial infarction, which is directly associated

with the development of vascular cognitive disorders (VCD). According to the studies referenced in this review, it was found that patients who have experienced a myocardial infarction show an increased risk of developing cognitive disorders related to pathological changes such as neuroinflammation and reduced density of dendritic cells. Additionally, it was determined that apoptosis and alterations in “Alzheimer’s-associated” proteins across different brain regions during myocardial conditions contribute to the development of vascular cognitive impairment. The pathophysiological link between myocardial infarction and VCD is mediated by vascular dysregulation, impaired cerebral perfusion, and factors such as oxidative stress, inflammation, neurovascular dysfunction, atherosclerosis, and reperfusion injury, leading to microinfarctions, hypoperfusion, and cognitive impairment. An increased risk of developing VCD is observed in patients following coronary revascularization, necessitating special attention to their cognitive status in the post-primary period.

Keywords: myocardial infarction, vascular cognitive disorders, cognitive functions, cerebral hypoperfusion, pro-inflammatory cytokines, microglia, amyloid angiopathy

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation (2023–2025): “Development of a personalized algorithm for the diagnosis of vascular moderate cognitive dysfunction in the context of acute myocardial infarction based on new genetic and biochemical biomarkers”, No. 123022800057-6. Scientific research was funded by Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation.

For citation: Evsyukov AA, Petrova MM, Schnaider NA, Shimokhina NYu, Kaskaeva DS, Leyman AR, Azimova SN, Bekuzarova AM, Stepanenko SS. Pathophysiology of vascular cognitive disorders associated with myocardial infarction. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):305–313. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-419>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) возникает при снижении коронарного кровотока, вызванном закупоркой/окклюзией сосудов, что приводит к гибели миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности (СН). Наиболее распространенной причиной сосудистых когнитивных расстройств (СКР) считается систолическая дисфункция сердца, приводящая к уменьшению церебральной перфузии [1]. К факторам, потенциально способствующим СКР, относят нейрогормональную активацию, окислительный стресс, воспаление, активацию глии, утрату дендритных шипиков и запрограммированную гибель клеток головного мозга [1]. Взаимосвязь патофизиологии СКР и ИМ прослеживается также в сосудистой дисрегуляции и играет важную роль в развитии СКР, при этом атеросклероз, активация тромбоцитов, микроинфаркты и периваскулярное воспаление приводят к дисфункции нейроваскулярных единиц, нарушенному гомеостазу и дисфункциональному нейрогормональному ответу. Все это впоследствии влияет на перфузионное давление, что приводит к увеличению перивентрикулярных пространств и склерозу гиппокампа. Повышенная активация тромбоцитов, наблюдаемая при ИМ, также может приводить к воспалению и отложению белка амилоида-β, что связано с деменцией Альцгеймера. После ИМ снижение артериального давления и снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка могут вызвать хроническую церебральную гипоперфузию, церебральный инфаркт и отказ нормальных механизмов ауторегуляции кровообращения. Кроме того, пациенты, перенесшие коронарную ревааскуляризацию, подвержены повышенному риску СКР после процедуры [2]. Реперфузия сама по себе вызывает избыточный окислительный стресс, и перегрузка кальцием во время реперфузии может приводить к тяжелым аритмиям, расширению зоны инфаркта

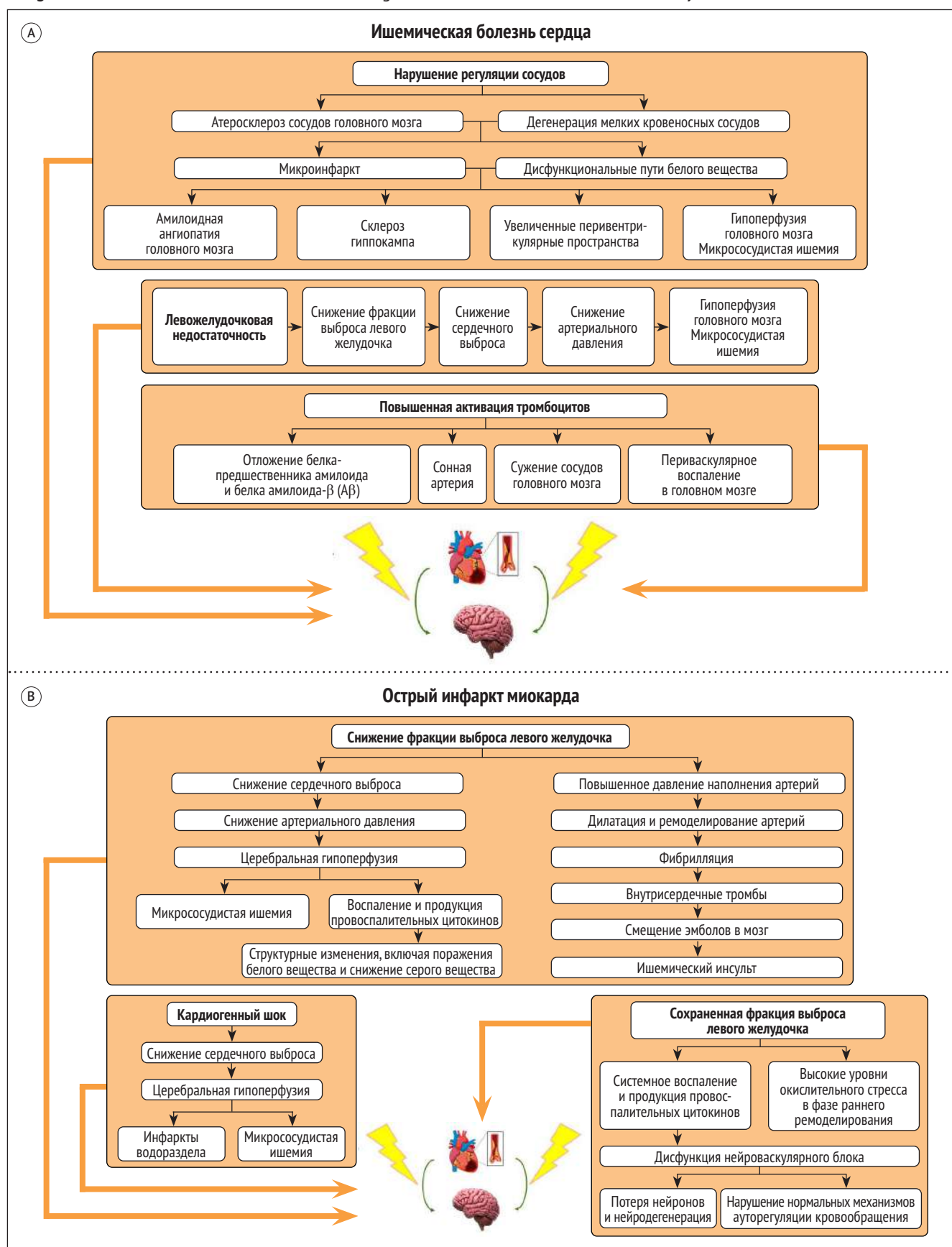
и ухудшению дисфункции сердца (реперфузионное повреждение) [3, 4]. В одном из исследований у крыс вызвали 40-минутную ишемию сердца с последующей реперфузией, а через 16 нед. оценивали когнитивные функции и депрессию: выявили, что у таких животных возросло время достижения платформы и количество переходов в разные квадранты в MWM, что говорит о когнитивных нарушениях и депрессии [5]. Таким образом, ИМ, СН и реперфузия кровотока сердца способны вызывать СКР и депрессию [1].

Связь между ИМ и СКР, в частности сосудистой деменцией, имеет сложный и многоуровневый характер [6]. Сосудистая дисрегуляция, наблюдаемая при различных формах сосудистой деменции, может значительно варьироваться. Сосудистая деменция, вызванная нейроваскулярными заболеваниями, во многом связана с атеросклерозом и ухудшением состояния мелких сосудов (рис. 1) [2, 7]. Эти изменения могут приводить к возникновению клинически невыраженных микроинфарктов, а также к нарушению функциональности белого вещества в коре головного мозга. Такие патологии могут вызывать церебральную гипоперфузию и микрососудистую ишемию, что, в свою очередь, способствует расширению перивентрикулярных пространств и развитию церебральной амилоидной ангиопатии, а также ведет к склерозу гиппокампа [2, 7].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Связь между нервной и сердечно-сосудистой системами является результатом их тесного взаимодействия, часто описываемого как ось «сердце – мозг». Это означает, что удаленные органы взаимодействуют друг с другом через нейронные сигналы, гормональные реакции и сосудистую систему, формируя сложные адаптивные

- **Рисунок 1.** Механизмы формирования сосудистых когнитивных расстройств, связанных с острым инфарктом миокарда
- **Figure 1.** Mechanisms of formation of vascular cognitive disorders associated with acute myocardial infarction



А – патофизиология ишемической болезни сердца в контексте взаимоотношений сердца и мозга; В – патофизиология острого инфаркта миокарда в контексте взаимоотношений сердца и мозга [2, 7].

ответы организма. В некоторых случаях такая связь может приводить к различным патологиям и функциональным нарушениям [8]. Неврологические расстройства способны вызывать аритмии и серьезные изменения на электрокардиограмме. В свою очередь, острые повреждения центральной нервной системы, такие как инсульт или геморрагия, могут негативно сказываться на здоровье сердечной мышцы и ее функциональности [8].

Роль нейроваскулярной единицы в патогенезе сосудистых когнитивных расстройств

Важным компонентом этой взаимодействующей системы является нейроваскулярная единица, включающая в себя нейроны, перициты, астроциты, эндотелиальные клетки и периваскулярные клетки. Она отвечает за контроль церебрального перфузионного давления, проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также за иммунный и молекулярный транспорт, что критически важно для поддержки клеточного гомеостаза (рис. 2) [2, 7].

Атеросклероз и воспалительные процессы могут нарушать нормальное функционирование нейроваскулярной единицы. Это ведет к дисбалансу гомеостаза и может служить предрасполагающим фактором развития инсульта и различных форм деменции [2].

Хроническая церебральная гипоперфузия и ее последствия

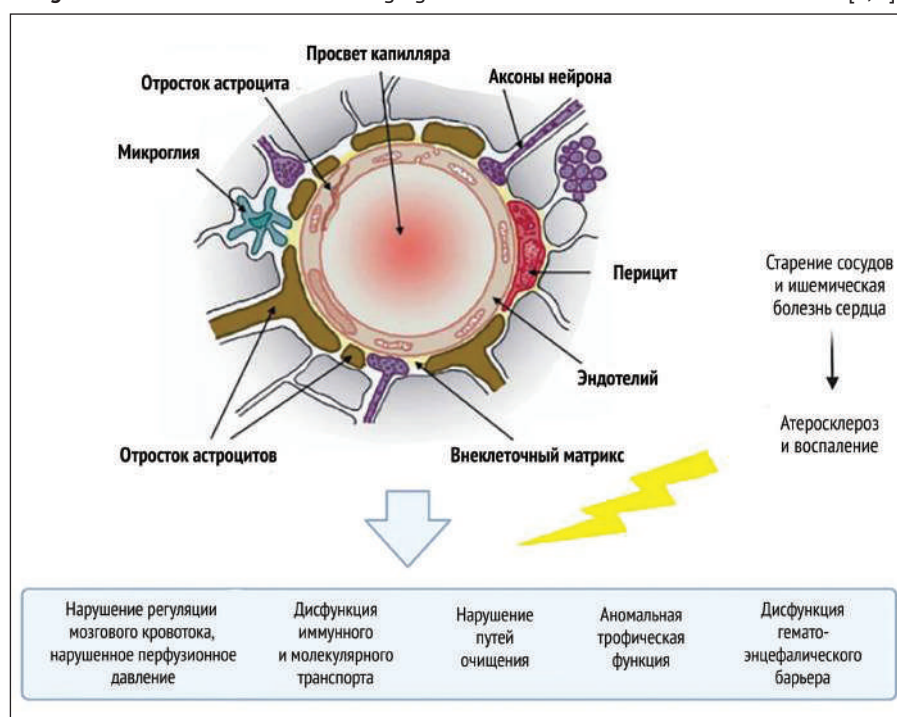
Один из путей, связывающих ИМ с СКР, включает снижение ФВ левого желудочка и артериального давления, что может привести к хронической церебральной гипоперфузии после перенесенного ИМ [1, 9].

Хроническая церебральная гипоперфузия, помимо возникновения микрососудистой ишемии, может

способствовать активации воспалительных процессов и выработке провоспалительных цитокинов, что приводит к дисфункции нейроваскулярных единиц, изменениям в метаболизме мозга и вызывает структурные изменения, такие как поражение белого вещества и уменьшение объема серого вещества [10].

Гипоперфузия мозга по праву считается основным корнем СКР [11]. Риск гипоперфузии для когнитивных функций выходит за рамки снижения подачи кислорода к нейронам. Это утверждение подтверждается глубоким влиянием гипоперфузионно-индуцированной гипоксии на клеточные компоненты ГЭБ – специализированной системы в нейроваскулярной единице. Гипоксия, возникающая в результате гипоперфузии, имеет тенденцию вызывать эндотелиальную дисфункцию, нарушение клеточной коммуникации и разрушение базальной мембраны и, таким образом, разрушение ГЭБ [12]. Эти изменения в конечном итоге приводят к инфильтрации воспалительных клеток и локальной продукции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6 и интерферон-гамма (IFN- γ). Местное воспаление, в свою очередь, вызывает окислительный стресс и еще больше снижает целостность ГЭБ [12, 13]. Гипоперфузионно-индуцированная гипоксия лежит в основе высвобождения различных факторов в клеточных компонентах ГЭБ, вызывая более сложные события в нейроваскулярной единице. В частности, гипоксия стимулирует гипоксией индуцируемый фактор-1 (HIF-1), который известен как главный регулятор проницаемости ГЭБ во время гипоксии. Активация HIF-1 α в эндотелиальных клетках, перицитах [14] и астроцитах [15] нарушает экспрессию и локализацию белков плотных контактов посредством нацеливания на различные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), матриксная металлопротеиназа и трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета). Одним из наиболее серьезных последствий гипоперфузии является увеличение уровня активных форм кислорода (АФК), происходящих из митохондрий [16] микрососудистых клеток и нейронов из-за дисбаланса метаболизма кислорода. Увеличение уровня АФК при снижении антиоксидантов может привести к окислительному повреждению мозга. Окислительный стресс, сосуществующий с воспалением, запускает накопление амилоидных бляшек и тау-белков в мозге. АФК (superoxide, NO, ONOO $^-$) повышают проницаемость ГЭБ через активацию матриксных металлопротеиназ и повреждение клеточных структур, а также ослабляют плотные контакты (tight junctions) [17]. Несколько неблагоприятных событий могут происходить одновременно и прокладывать путь для дальнейшего накопления этих факторов.

- **Рисунок 2.** Влияние старения сосудов на нейроваскулярную единицу и ее функцию [2, 6]
- **Figure 2.** The influence of vascular aging on the neurovascular unit and its function [2, 6]



Например, хроническая гипоперфузия связана с повышенной выработкой нерастворимых и растворимых форм пептида бета-амилоида (Аβ). Кроме того, гипоперфузия увеличивает высокомолекулярные виды Аβ, которые способствуют формированию склонных к агрегации олигомеров Аβ [18]. С другой стороны, поврежденный ГЭБ отрицательно влияет на процесс очищения бляшек, что означает, что он не может очистить бляшку посредством транцитоза. Нарушение фагоцитарной функции микроглии может действовать синергически, нарушая очищение бляшек. Эти события способствуют церебральной амилоидной ангиопатии, которая, в свою очередь, вызывает воспалительную реакцию, окислительный стресс и апоптоз в клетках и может усугубить гипоперфузию, блокируя кровоток [19]. Следовательно, у пациентов с ИМ и последующей СН, помимо неспособности сердца снабжать мозг достаточным количеством крови, значительную роль в развитии гипоперфузии играют сложные патологические события в сосудах. Взаимодействие между факторами также может усугубить гипоперфузию за счет циклического эффекта, возникающего между гипоперфузией и окислительным стрессом или между гипоперфузией и церебральной амилоидной ангиопатией.

Нейровоспалительные реакции и активация глии

Еще одним из главных патофизиологических механизмов СКР при ИМ с последующей СН признается нейровоспалительная реакция. После ИМ повышаются уровни провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), IL-6 и IL-1, а также активируется микроглия во многих областях мозга, в том числе в коре и гиппокампе [20, 21]. В рамках первичной врожденной иммунной системы микроглия может выступать либо нейротоксическим, либо нейропротекторным звеном в зависимости от ее типа и морфологии. В физиологическом состоянии микроглия (M2-фенотип) обладает нейропротективными свойствами, а при воспалительных патологиях, таких как СН, переходит в амевидную форму (M1) [4, 20]. Изменения морфологии и активности микроглии оценивают по экспрессии Iba1, CD11b и с помощью методов высокоразрешающего анализа изображений (Sholl's interaction, % de-ramified microglia, объем клеток, длина отростков) [22]. Активированная микроглия может индуцировать нейротоксический подтип астроцитов (A1); морфологические изменения астроцитов обнаруживались на 14-й нед. после ИМ у экспериментальных животных (крыс) [20]. Астроциты делятся на A1 (активированный нейротоксический фенотип, секретирующий медиаторы, приводящие к гибели нейронов) и A2 (нейропротекторный фенотип). У крыс с ИМ повышались маркеры A1 (Serping1 и C3) и снижались маркеры A2 (Tm4sf1 и Sphk1) [20]. Одним из маркеров воспаления служит транслокаторный белок (TSPO), уровень которого возрастает в активированной микроглии [23].

Связь инфаркта миокарда с болезнью Альцгеймера и синаптическими изменениями

Повышение экспрессии белков, связанных с болезнью Альцгеймера, коррелирует с СКР. Исследования показывают, что после ишемии в сердце возможно нарушение

ГЭБ [24, 25], попадание в мозг избыточных АФК и провоспалительных цитокинов, которое способствует аномальному расщеплению белка-предшественника амилоида (APP). Активность β-секретазы-1 (BACE1) увеличивается под воздействием окислительного стресса и воспаления, что усиливает «β-расщепление» APP, а также ухудшает клиренс амилоида-β в мозге, приводя к его отложению, являющемуся ключевым признаком патогенеза болезни Альцгеймера [26]. Дендритные шипики, от которых зависит синаптическая функция и пластичность, также могут страдать вследствие воспаления, гибели клеток и накопления амилоида-β. Они имеют ключевое значение для синаптических функций и пластичности, что напрямую влияет на способность к обучению и запоминанию [27]. Снижение плотности дендритов обнаружено после ишемии-реперфузии и ИМ. Таким образом, патофизиологические механизмы, возникающие после ИМ, влияют на когнитивные нарушения путем изменения экспрессии «Альцгеймер-ассоциированных» и синаптических белков в мозге. Эти изменения схематически показаны на рис. 3 [24, 28].

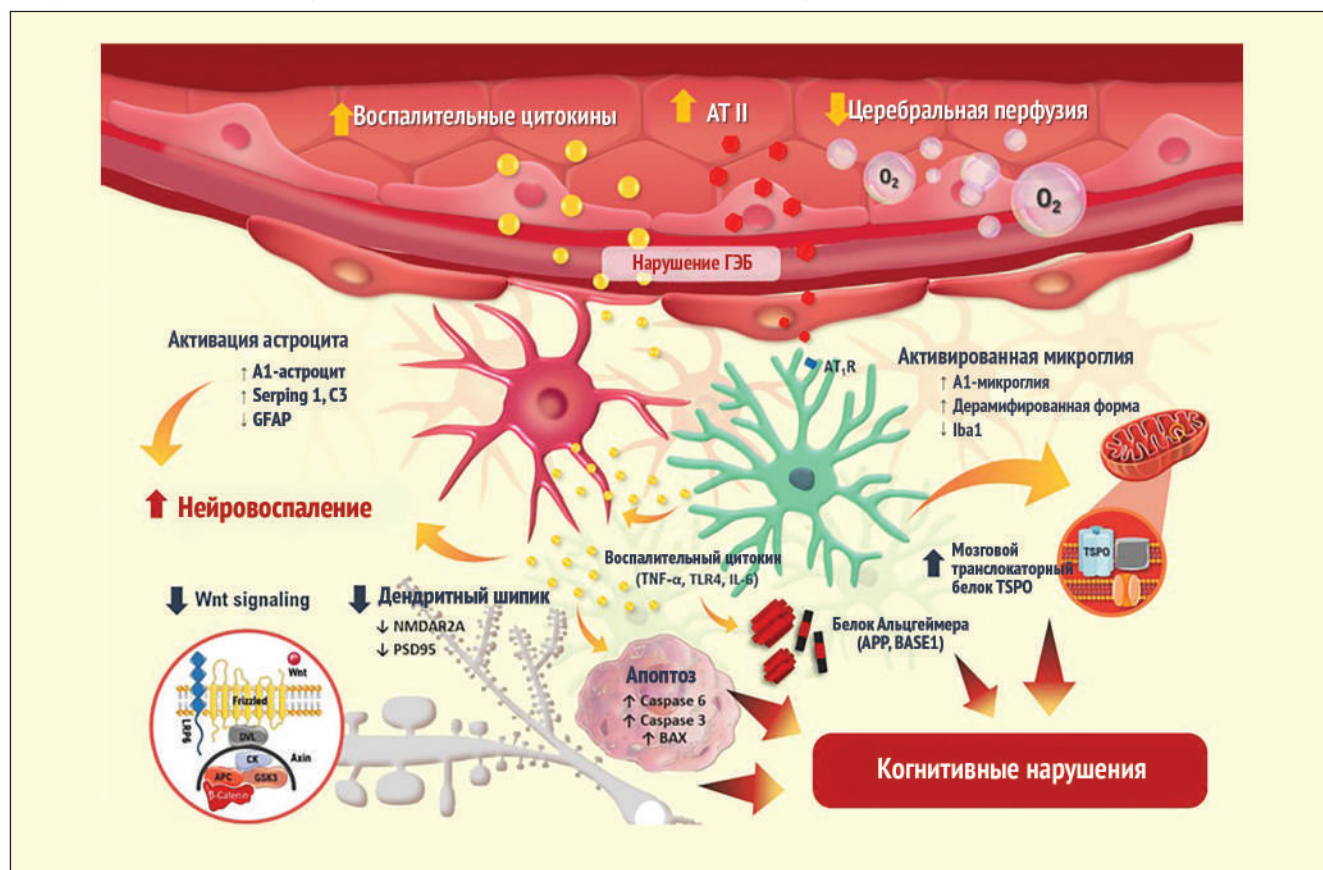
ИМ приводит к СН, на что указывает дисфункция левого желудочка, сердечный фиброз и воспаление, которые вызывают патологию мозга путем хронической церебральной гипоперфузии, активирующей нейровоспаление. Воспалительные цитокины в кровообращении могут пересекать ГЭБ и активировать микроглию, переводя ее в активированное состояние, вследствие чего вырабатывается больше цитокинов внутри мозга, таких как TNF-α, TLR4 и IL-6. Цитокины из микроглии могут вызывать дальнейшее нейровоспаление, активируя астроциты и путь апоптоза, что ведет к гибели клеток мозга. С другой стороны, TSPO использовался для определения воспаления. TSPO мозга были увеличены на ранней стадии после ИМ, также вызывая выработку мозговых АФК. Нейровоспаление, гибель клеток мозга и увеличение АФК приводят к потере дендритных шипиков за счет снижения плотности дендритных шипиков, снижения экспрессии PSD95 и NMDAR2A, что в конечном итоге вызывает когнитивные нарушения [1].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Снижение ФВ левого желудочка также может быть связано с повышением давления в предсердиях, что провоцирует их дилатацию и ремоделирование [9]. Это ведет к увеличению случаев фибрилляции предсердий и создает риск формирования внутрисердечных тромбов, которые могут перемещаться в головной мозг [9]. Исследования показали, что у пациентов с мерцательной аритмией и СН наблюдается повышенный риск СКР спустя год после острого ИМ [9].

Однако есть данные, свидетельствующие о том, что повышенные показатели СКР наблюдаются даже у пациентов с сохраненной ФВ после ИМ [29]. Исследования на животных показали, что высокие уровни окислительного стресса во время ранней фазы ремоделирования острого ИМ [30] способствуют потере нейронов и нарушению нормальных

● **Рисунок 3.** Механизмы когнитивных нарушений и влияние на патологию мозга при сердечной недостаточности
 ● **Figure 3.** Mechanisms of cognitive impairment and impact on brain pathology in heart failure



механизмов ауторегуляции кровообращения, тем самым увеличивая риск развития СКР [31, 32]. Кроме того, было показано, что субклиническая дисфункция левого желудочка связана с ускоренным старением мозга через ось «сердце – мозг», при этом системное воспаление приводит к дисфункции нейроваскулярного блока (рис. 1, 2) [2, 7, 33].

ИМ связан с высоким риском СКР и во многом обусловлен общими основными факторами риска, включая ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, гипертонию и возраст [9]. Эти сердечно-сосудистые факторы риска создают провоспалительный субстрат как для нейроваскулярной патологии, так и для сердечно-сосудистой патологии, стимулируя нейровоспалительный ответ, включая отложение воспалительных цитокинов в паренхиме мозга, и играя ключевую роль в патогенезе СКР. Воспалительные цитокины также обнаруживаются в высоких концентрациях в паренхиме мозга после СКР, подобно тем, которые наблюдаются у пациентов с СКР, и остаются повышенными в течение 4–8 нед. после СКР [34–36]. Исследования на животных также показали, что поведение мышей после ИМ повторяет поведение человека с СКР [37].

В то время как атеросклероз является основным фактором ИМ, его влияние на венозную недостаточность наблюдается в течение более длительного периода времени из-за небольших, но кумулятивных нейроваскулярных инфарктов, приводящих к постепенному снижению СКР [9]. ИМ, вызванная им мерцательная аритмия и региональные нарушения движения стенки повышают риск образования

тромба в левом сердце, который может эмболизировать мозг и вызвать ишемический инсульт [9]. Исследования показали, что у пациентов с мерцательной аритмией или СН после ИМ частота венозной недостаточности выше, чем у пациентов без них [9, 38].

Использование антиагрегантной терапии, особенно двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года после острого ИМ, также связано с более высоким риском геморрагического инсульта и церебральных микрокровоизлияний, которые могут способствовать развитию деменции [39].

СКР – распространенное сопутствующее состояние у пациентов с ИМ и СН. Патофизиологические механизмы СКР, ассоциированные с ИМ, показывают, что ИМ вызывает нейровоспаление (активацию микроглии/астроцитов), а также приводит к уменьшению плотности дендритных шипиков [40]. Помимо этого, были отмечены апоптоз и изменения «Альцгеймер-ассоциированных» белков в различных зонах мозга при СН [41]. Все перечисленные повреждения могут лежать в основе когнитивных нарушений и расстройств настроения, возникающих после ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИМ способствует развитию СКР путем сочетанного влияния различных патофизиологических механизмов, включающих систолическую дисфункцию сердца, снижение церебральной перфузии, нейрогормональную активацию, окислительный стресс и воспалительные процессы.

Нейроваскулярная единица, ответственная за поддержание ГЭБ, регуляцию церебрального кровотока и иммунный гомеостаз, подвергается дисфункции под влиянием атеросклероза и воспаления, что приводит к микроинфарктам и структурным изменениям мозга. Реперфузионное повреждение после ИМ усугубляет окислительный стресс и кальциевый дисбаланс, способствуя расширению зоны инфаркта, ухудшению функции сердца и когнитивным нарушениям. ИМ запускает процессы активации микроглии и астроцитов, повышая уровень провоспалительных цитокинов и вызывая нейровоспаление, апоптоз и снижение плотности дендритных шипиков – ключевых структур, с которыми связаны когнитивные функции. ИМ также способствует накоплению амилоида- β и тау-белков, нарушению работы β -секретазы и снижению клиренса амилоида, усиливая риск развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. СН и фибрилляция предсердий, возникая у пациентов после ИМ, повышают риск эмболических инсультов и СКР, требуя тщательного мониторинга

и профилактики. У пациентов после коронарной реваскуляризации увеличивается вероятность появления когнитивных нарушений, что подчеркивает необходимость когнитивного скрининга и превентивных мер в постинфарктный период. В целом лечение ИМ должно предусматривать риск развития СКР с учетом сосудистой дисрегуляции, воспаления и нейрогормональных нарушений для улучшения долгосрочного прогноза и качества жизни пациентов. Таким образом, настоящий обзор подчеркивает важность понимания взаимосвязи сердечно-сосудистой и нервной систем (ось «сердце – мозг») в контексте ИМ и СКР, при этом патологическое взаимодействие между этими системами может приводить к взаимному отягощению заболеваний и ухудшению прогноза для пациентов, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к их профилактике и лечению.



Поступила / Received 29.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2025

Принята в печать / Accepted 12.08.2025

Список литературы / References

1. Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure. *Acta Physiol.* 2021;232(1):e13642. <https://doi.org/10.1111/apha.13642>.
2. Thong EHE, Quek EJW, Loo JH, Yun CY, Teo YN, Teo YH et al. Acute Myocardial Infarction and Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Review. *Biology.* 2023;12(8):1154. <https://doi.org/10.3390/biology12081154>.
3. Manechote C, Palee S, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Balancing mitochondrial dynamics via increasing mitochondrial fusion attenuates infarct size and left ventricular dysfunction in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury. *Clin Sci.* 2019;133(3):497–513. <https://doi.org/10.1042/CS20190014>.
4. Song N, Ma J, Meng XW, Liu H, Wang H, Song SY et al. Heat Shock Protein 70 Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibition of p38 MAPK Signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:3908641. <https://doi.org/10.1155/2020/3908641>.
5. Malick M, Gilbert K, Brouillette J, Godbout R, Rousseau G. Cognitive Deficits Following a Post-Myocardial Infarct in the Rat Are Blocked by the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Desvenlafaxine. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3748. <https://doi.org/10.3390/ijms19123748>.
6. Gallagher R, Woolaston A, Tofler G, Bauman A, Zhao E, Jeon YH et al. Cognitive impairment and psychological state in acute coronary syndrome patients: A prospective descriptive study at cardiac rehabilitation entry, completion and follow-up. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2021;20(1):56–63. <https://doi.org/10.1177/1474515120933105>.
7. Petrov AV, Shnayder NA, Petrova MM, Evsyukov AA, Kaskaeva DS, Dmitrenko DV, Malinovsky NA. Animal Models of Vascular Cognitive Disorder after Myocardial Infarction. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2024;4(3):24–36. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-24-36>.
8. Chandrashekhara Y, Narula J. Imaging Dynamic Heart-Brain Interactions: Getting to the Heart of the Matter, Gray and White. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(3):276–278. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.034>.
9. Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Adelborg K, Schmidt M, Pedersen L, Bøtker HE et al. Higher Risk of Vascular Dementia in Myocardial Infarction Survivors. *Circulation.* 2018;137(6):567–577. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029127>.
10. Stegmann T, Chu ML, Witte VA, Villringer A, Kumral D, Riedel-Heller SG et al. Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights from the population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):697–704. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13166>.
11. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02176. <https://doi.org/10.1002/brb3.2176>.
12. Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics.* 2022;12(4):1639–1658. <https://doi.org/10.7150/thno.68304>.
13. Geng J, Wang L, Zhang L, Qin C, Song Y, Ma Y et al. Blood-Brain Barrier Disruption Induced Cognitive Impairment Is Associated With Increase of Inflammatory Cytokine. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:129. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00129>.
14. Baumann J, Tsao CC, Patkar S, Huang SF, Francia S, Magnussen SN et al. Pericyte, but not astrocyte, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) drives hypoxia-induced vascular permeability in vivo. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00302-y>.
15. Michinaga S, Koyama Y. Dual Roles of Astrocyte-Derived Factors in Regulation of Blood-Brain Barrier Function after Brain Damage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):571. <https://doi.org/10.3390/ijms20030571>.
16. Chen S, Li Q, Shi H, Li F, Duan Y, Guo Q. New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress-induced diseases. *Biomed Pharmacother.* 2024;178:117084. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117084>.
17. Sharma C, Kim SR. Linking Oxidative Stress and Proteinopathy in Alzheimer's Disease. *Antioxidants.* 2021;10(8):1231. <https://doi.org/10.3390/antiox10081231>.
18. Bannai T, Mano T, Chen X, Ohtomo G, Ohtomo R, Tsuchida T et al. Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep.* 2019;9(1):2827. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39494-7>.
19. Cockerill I, Oliver JA, Xu H, Fu BM, Zhu D. Blood-Brain Barrier Integrity and Clearance of Amyloid- β from the BBB. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1097:261–278. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96445-4_14.
20. Althammer F, Ferreira-Neto HC, Rubaharan M, Roy RK, Patel AA, Murphy A et al. Three-dimensional morphometric analysis reveals time-dependent structural changes in microglia and astrocytes in the central amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus of heart failure rats. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01892-4>.
21. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592(5):692–702. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12964>.
22. Saiyasit N, Chunchai T, Prus D, Suparan K, Pittayapong P, Apaijai N et al. Gut dysbiosis develops before metabolic disturbance and cognitive decline in high-fat diet-induced obese condition. *Nutrition.* 2020;69:110576. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110576>.
23. Werry EL, Bright FM, Piguot O, Ittner LM, Halliday GM, Hodges JR et al. Recent Developments in TSPO PET Imaging as a Biomarker of Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3161. <https://doi.org/10.3390/ijms20133161>.
24. Leech T, Apaijai N, Palee S, Higgins LA, Manechote C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Acute administration of metformin prior to cardiac ischemia/reperfusion injury protects brain injury. *Eur J Pharmacol.* 2020;885:173418. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173418>.
25. Benjanuwattra J, Apaijai N, Chunchai T, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Arunsak B et al. Metformin preferentially provides neuroprotection following cardiac ischemia/reperfusion in non-diabetic rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165893. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165893>.
26. Durrant CS, Ruscher K, Sheppard O, Coleman MP, Özen I. Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):98. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2288-4>.

27. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong A, Mok VCT, Lam LCW et al. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;7(3):e202–e203. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00027-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00027-5).
28. Apaijai N, Moisesescu DM, Palee S, McSweeney CM, Saiyasit N, Maneechote C et al. Pretreatment With PCSK9 Inhibitor Protects the Brain Against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury Through a Reduction of Neuronal Inflammation and Amyloid Beta Aggregation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e010838. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010838>.
29. Jinawong K, Apaijai N, Piamsiri C, Maneechote C, Arunsak B, Chunchai T et al. Mild Cognitive impairment Occurs in Rats During the Early Remodeling Phase of Myocardial Infarction. *Neuroscience*. 2022;493:31–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.04.018>.
30. Bugger H, Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(7):165768. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165768>.
31. Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, Bankstahl J.P, Berding G, Ross TL et al. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(3):263–275. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.024>.
32. Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, Chong YF, Chew NWS, Yeo TC et al. Cognitive Impairment in Heart Failure – A Review. *Biology*. 2022;11(2):179. <https://doi.org/10.3390/biology11020179>.
33. Hammond CA, Blades NJ, Chaudhry SI, Dodson JA, Longstreth WT Jr, Heckbert SR et al. Long-Term Cognitive Decline After Newly Diagnosed Heart Failure: Longitudinal Analysis in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004476. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004476>.
34. Sun N, Mei Y, Hu Z, Xing W, Lv K, Hu N et al. Ghrelin attenuates depressive-like behavior, heart failure, and neuroinflammation in postmyocardial infarction rat model. *Eur J Pharmacol*. 2021;901:174096. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174096>.
35. Wang HW, Ahmad M, Jadayer R, Najjar F, Lagace D, Leenen FHH. Inhibition of inflammation by minocycline improves heart failure and depression-like behaviour in rats after myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0217437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217437>.
36. Hu JR, Abdullah A, Nanna MG, Soufer R. The Brain–Heart Axis: Neuroinflammatory Interactions in Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(12):1745–1758. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01990-8>.
37. Yang T, Lu Z, Wang L, Zhao Y, Nie B, Xu Q et al. Dynamic Changes in Brain Glucose Metabolism and Neuronal Structure in Rats with Heart Failure. *Neuroscience*. 2020;424:34–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.008>.
38. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA et al. Triple versus guideline antiplatelet therapy to prevent recurrence after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: the TARDIS RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(48):1–76. <https://doi.org/10.3310/hta22480>.
39. Hilken NA, Algra A, Kappelle LJ, Bath PM, Csiba L, Rothwell PM, Greving JP. Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90(8):e683–e689. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004997>.
40. Петрова ММ, Шнайдер НА, Петров АВ, Дмитренко ДВ, Евсюков АА, Сизикова ДД. MicroRNA-134-5p и ось «сердце – головной мозг». *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(6):14–18. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/2463_smo_6_150_2024_petrova_m.m-14-18.pdf.
41. Petrova MM, Shnayder NA, Petrov AV, Evsyukov AA, Dmitrenko DV, Sizikova DD. MicroRNA-134-5p and the heart-brain axis. *Siberian Medical Review*. 2024;(6):14–18. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/2463_smo_6_150_2024_petrova_m.m-14-18.pdf.
42. Alkhalifa AE, Al-Ghraiyyah NF, Odum J, Shunnarah JG, Austin N, Kaddoumi A. Blood–Brain Barrier Breakdown in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Targeted Strategies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16288. <https://doi.org/10.3390/ijms242216288>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, А.А. Евсюков

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, А.А. Евсюков

Написание текста – А.А. Евсюков, А.Р. Лейман, Д.С. Каскаева, Н.Ю. Шимохина

Сбор и обработка материала – С.Н. Азимова, А.М. Бекузарова, С.С. Степаненко

Обзор литературы – Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, А.А. Евсюков, А.Р. Лейман, Д.С. Каскаева, Н.Ю. Шимохина

Анализ материала – Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, А.А. Евсюков, А.Р. Лейман, Д.С. Каскаева

Редактирование – С.Н. Азимова, А.М. Бекузарова, С.С. Степаненко, Н.Ю. Шимохина

Утверждение окончательного варианта статьи – М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia A. Shnayder, Marina M. Petrova, Aleksandr A. Evsyukov

Study concept and design – Natalia A. Shnayder, Marina M. Petrova, Aleksandr A. Evsyukov

Text development – Aleksandr A. Evsyukov, Alena R. Leyman, Darya S. Kaskaeva, Natalya Yu. Shimokhina

Collection and processing of material – Sevinch N. Azimova, Amaga M. Bekuzarova, Sofya S. Stepanenko

Literature review – Natalia A. Shnayder, Marina M. Petrova, Aleksandr A. Evsyukov, Alena R. Leyman, Darya S. Kaskaeva, Natalya Yu. Shimokhina

Material analysis – Natalia A. Shnayder, Marina M. Petrova, Aleksandr A. Evsyukov, Alena R. Leyman, Darya S. Kaskaeva

Editing – Sevinch N. Azimova, Amaga M. Bekuzarova, Sofya S. Stepanenko, Natalya Yu. Shimokhina

Approval of the final version of the article – Marina M. Petrova, Natalia A. Shnayder

Информация об авторах:

Евсюков Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1575-633X>; evsukovsasha@mail.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; stk99@yandex.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; NASchnaider@yandex.ru

Шимохина Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>; doctorkardiolog99@rambler.ru

Каскаева Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0794-2530>; dashakas.ru@mail.ru

Лейман Алена Руслановна, аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>; alena.anohina.rus@yandex.ru

Азимова Севинч Нураддин кызы, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0002-5261-1463>; sevinch.azimova.2002@mail.ru

Бекузарова Амага Майрамовна, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0004-3795-7532>; amaga-maga@mail.ru

Степаненко Софья Сергеевна, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0006-2456-9498>; sonia.02@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Evsyukov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1575-633X>; evsukovsasha@mail.ru

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; stk99@yandex.ru

Natalia A. Shnyder, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Center for Collective Use "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Chief Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; NASchnaider@yandex.ru

Natalya Yu. Shimokhina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>; doctorkardiolog99@rambler.ru

Darya S. Kaskaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0794-2530>; dashakas.ru@mail.ru

Alena R. Leyman, Postgraduate Student of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>; alena.anohina.rus@yandex.ru

Sevinch N. Azimova, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5261-1463>; sevinch.azimova.2002@mail.ru

Amaga M. Bekuzarova, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3795-7532>; amaga-maga@mail.ru

Sofya S. Stepanenko, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-2456-9498>; sonia.02@mail.ru