

# Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

## СЕГОДНЯ

№ 3(11) / 2022

Департамент  
здравоохранения  
города МосквыЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ  
ДИСПАНСЕР

**ВАКЦИНИРОВАННЫЕ БОЛЬНЫЕ ДИАБЕТОМ В 5 РАЗ РЕЖЕ ИНФИЦИРУЮТСЯ ВИРУСОМ SARS-CoV-2, В 10 РАЗ РЕЖЕ ГОСПИТАЛИЗИРУЮТСЯ И В 11 РАЗ РЕЖЕ УМИРАЮТ ОТ COVID-19**

### ОТ РЕДАКЦИИ



Михаил  
Борисович  
АНЦИФЕРОВ

Д.м.н., профессор, президент  
ГБУЗ «Эндокринологический диспансер  
Департамента здравоохранения  
города Москвы», главный внештатный  
специалист-эндокринолог Департамента  
здравоохранения города Москвы,  
заслуженный врач Москвы и России

#### Дорогие коллеги!

Наступает осень — время начала подведения итогов. Следуя этой традиции, мы проанализировали опыт не только текущего года, а без малого трех лет борьбы с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Несмотря на достигнутые успехи, пандемия COVID-19 продолжается, представляя угрозу для пациентов из групп риска, к числу которых относятся больные сахарным диабетом (СД). На их долю пришлось 10 % зарегистрированных случаев заражения НКИ и 20 % смертей от COVID-19.

Но и внутри когорты больных СД есть особая подгруппа пациентов, за которых нам с вами должно быть особенно тревожно. В нее входят люди старшего возраста, коморбидные пациенты с сердечно-сосудистыми и нефрологическими проблемами, а также больные, не достигшие целей гликемического контроля. У последних в случае заболевания COVID-19 госпитальная смертность в четыре раза выше, чем у пациентов с СД без выраженной гипергликемии.

Эта и другие актуальные проблемы оказались в центре внимания участников состоявшегося в апреле XVIII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2022», публикацию материалов которого мы продолжаем на страницах газеты. Читайте обзор, посвященный хронической болезни почек (ХБП), летальность от которой за последние 10–15 лет выросла на 2 %. И это притом, что смертность от ишемической болезни сердца за тот же период сократилась на 10 %, от инсульта и хронической обструктивной болезни легких — на 14 %. Успехов в борьбе с ХБП можно добиться только объединенными усилиями врачей разных специальностей, ведь это междисциплинарная проблема.

Кроме того, в этом выпуске газеты вы найдете статьи о болезни Иценко — Кушинга, а также диабетической энцефалопатии — одном из тяжелых микрососудистых осложнений СД, характеризующимся нарушением когнитивных функций. Желаем интересного и полезного чтения! Ждем ваших откликов на публикации!



Эскалация  
инсулино-  
резистентности **2**

Тройной удар  
по почкам **4**

Диабет  
и головной мозг **6**

Болезнь  
Иценко — Кушинга **9**

### МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

## Сахарный диабет и COVID-19: время перемен на поле битвы

Большой интерес участников XVIII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2022», прошедшего с 1 по 3 апреля 2022 года в Сколково, вызвала актовая лекция профессора Татьяны Николаевны Марковой на актуальную тему «Сахарный диабет и COVID-19: время перемен на поле битвы».



Татьяна  
Николаевна  
МАРКОВА

Д.м.н., обладатель статуса «Московский врач», профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы»

#### НА ПЕРЕДОВЫХ РУБЕЖАХ

Татьяна Николаевна сообщила, что на сегодняшний день работа всех отделений ГБУЗ «ГКБ № 52» Москвы по-прежнему реорганизована для лечения пациентов с COVID-19. Перепрофилирование больницы произошло в феврале 2020 года.

Дополнительно были развернуты четыре корпуса в красной зоне и организованы два временных госпиталя, где применяются инновационные методы лечения и реабилитации пациентов — новые препараты, моноклональные антитела для групп риска, терапевтический плазмообмен, терапия гелием и др. Наличие на территории больницы профильных центров аллергологии, ревматологии, эндокринологии, нефрологии позволило успешно экстраполировать и применить в кратчайшие сроки опыт лечения системных заболеваний с помощью таргетных и биологических препаратов у пациентов с COVID-19.

Отделение эндокринологии также было перепрофилировано и оказывало помощь преимущественно пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и эндокринной патологией. С 2020 года в больнице было внедрено лечение практически всеми

препаратами против НКИ — от противовирусных средств до моноклональных антител, показанных для ранней профилактики цитокинового шторма больным из групп высокого риска, к которым в числе прочих относятся и пациенты с сахарным диабетом (СД). В период пандемии абсолютное большинство больных отделения эндокринологии ГКБ № 52 составляли пациенты с СД 2 типа. Самым непростым периодом в жизни отделения последних 3 лет спикер назвала циркуляцию дельта-штамма SARS-CoV-2. Его отличительными чертами — максимальная трансмиссивность (один распространитель инфицировал около 25 человек), высокая летальность и вероятность реинфекции. Штамм омикрон также характеризуется значительной заразностью, однако частота осложнений при инфицировании им оказалась ниже. И сегодня Всемирная организация здравоохранения включает штаммы

Продолжение на с. 2 >>>

## Сахарный диабет и COVID-19: время перемен на поле битвы

<<< Окончание, начало статьи на с. 1

дельта и омикрон в список вызывающих беспокойство вариантов SARS-CoV-2.

Пандемия НКИ продолжается. По состоянию на начало апреля 2022 года в мире зарегистрировано более 489 млн случаев заражения SARS-CoV-2, 10 % из которых случились у больных СД. А их доля среди умерших от COVID-19 пациентов составила около 20 %. Согласно результатам метаанализа восьми исследований с участием 46 248 пациентов, СД оказался одним из самых частых коморбидных состояний при COVID-19, уступая только артериальной гипертензии (АГ). Это стало неожиданностью для врачей: предполагалось, что первые места займут бронхиальная астма и другая патология органов дыхания. Татьяна Николаевна сослалась на собственный опыт, который показал, что тяжесть течения НКИ у пациентов с СД действительно несравнимо выше, чем у страдающих респираторными заболеваниями.

Еще один метаанализ 14 исследований показал, что распространенность СД в популяции пациентов с COVID-19 составляла 28 %. По разным данным, доля диабетиков среди заболевших COVID-19 составляет от 5,3 до 36 %. По данным метаанализа, опубликованного в 2020 году, каждый 12-й пациент с НКИ страдает СД. Среди 883 пациентов, госпитализированных в ГКБ № 52 с подтвержденным с помощью ПЦР диагнозом COVID-19 и поражением легких на КТ, распространенность СД 2 типа составила 43,3 %.

### ФАКТОР ОСОБОГО РИСКА

Пациенты с СД и COVID-19 имеют высокий риск плохого прогноза. Особенно это касается пожилых пациентов, мужчин и тех, кто страдает АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ — ишемическая болезнь сердца и другие). По данным исследований, среди пациентов с СД и гипергликемией госпитальная смертность в четыре раза выше, чем у диабетиков без гипергликемии.

Опубликованный в 2021 году метаанализ подтвердил, что СД является одной из ведущих причин смертности от COVID-19 в стационаре. Хотя расчетный риск смерти от COVID-19 высок как для больных СД 1 типа, так и 2 типа, спикер отметила, что за период пандемии в стационаре ГКБ № 52 не было ни одного случая смерти пациента с СД 1 типа. Исключение составляют пациенты с СД 1 типа и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), но их следует рассматривать отдельно как особо тяжелую категорию больных.

Высказывалось мнение, что СД 1 типа не ассоциирован с выраженным цитокиновым штормом и протекает легче, чем СД 2 типа, но при анализе данных из Великобритании оказалось, что смертность среди пациентов с СД 1 типа во время пандемии значительно выше, чем вне ее. Среди возможных факторов влияния пандемии на летальность при СД 1 типа, даже без учета инфицирования SARS-CoV-2, Татьяна Николаевна назвала меньшую доступность врачебных консультаций, меньший уровень назначения современных лекарственных препаратов, снижение уровня контроля эффективности и безопасности терапии.

Возвращаясь к аспектам течения COVID-19 у пациентов с СД 2 типа, спикер привела данные собственных наблюдений. Анализ

факторов летального исхода у 1460 пациентов, из которых 20,6 % составляли больные СД 2 типа, показал, что смертность в когорте страдавших COVID-19 была в два раза выше, чем у инфицированных SARS-CoV-2 без СД 2 типа (18,7 и 10,6 % соответственно), независимо от циркулирующего штамма. При анализе структуры наиболее частых причин смерти больных СД 2 типа, по данным московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета с 2013 по 2021 год, выяснилось, что одну из ведущих позиций занимает COVID-19 (24,1 %).

### МИРОВОЙ ОПЫТ

На 81-м конгрессе Американской диабетической ассоциации (АДА) в 2021 году отдельная сессия была посвящена СД при

ССЗ, ХБП, понятен высокий процент тяжелых исходов COVID-19 у диабетиков. Эксперты АДА сообщают, что вакцина против COVID-19 защищает от развития тяжелой НКИ у пациентов с СД, а потому больные диабетом должны быть отнесены к категории высокого риска и получить широкий доступ к соответствующей вакцине.

В период циркуляции дельта-штамма Центр по контролю и профилактике заболеваний опубликовал данные, согласно которым невакцинированные пациенты с СД умирали от COVID-19 в 11 раз чаще, чем привитые по полной схеме. Вакцинированные люди в 10 раз реже госпитализировались и в 5 раз реже инфицировались COVID-19 по сравнению с непривитыми гражданами. В связи с осложнившейся эпидемиологической ситуацией российские алгоритмы специализированной помощи больным СД также были дополнены. В них появился отдельный раздел, в котором подчеркнута важность плановой вакцинации для пациентов с СД.

ние провоспалительного фона, на который накладывается НКИ, что приводит к еще более выраженному повышению уровней таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей альфа, а также к гиперкоагуляции и более обширному поражению легочной ткани. Ключевыми для эндокринной системы можно считать возможность развития гипергликемии и вероятность усугубления инсулинорезистентности.

В декабре 2021 года на заседании экспертного совета Российской ассоциации эндокринологов были представлены данные о том, что 94,7 % госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов с СД 2 типа в стационаре получали инсулин, а 22,2 % выписывались на инсулинотерапию. При этом предсказать, какая конкретно дозировка инсулина потребуется больному, практически невозможно. Это могли быть как 18 ЕД инсулина короткого действия, так и 150 ЕД базис-болусной терапии.

«При инициации терапии на острой стадии, как правило, назначается базис-болусный режим, — сообщила профессор Т.Н. Маркова, — но если пациент уже использует инсулинотерапию и получает современные препараты, мы оставляем базальный инсулин, добавляя при необходимости инсулин короткого действия, или увеличиваем дозы. В острой фазе не всегда есть возможность введения аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия, так как мы, к сожалению, не располагаем временем, необходимым для накопления дозы. Кроме того, инсулин НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) позволяет подстраиваться под пики гликемии на фоне терапии глюкокортикостероидами, которые назначаются почти всем пациентам. При выписке мы пытаемся перевести пациентов на таблетированные препараты, но далеко не всегда удается это сделать, и многие больные вынуждены далее получать базис-болусную инсулинотерапию».

В целом летальность среди пациентов, получающих инсулинотерапию, выше, чем при приеме пероральных противодиабетических препаратов, но это обусловлено не собственно получением инсулина, а скорее наличием дополнительных факторов неблагоприятного исхода в данной группе больных (большой стаж диабета, старший возраст, сопутствующие заболевания). Применение метформина, напротив, значимо — в 3,6 раза! — снижало риск летального исхода.

### ВЗАИМНОЕ УТЯЖЕЛЕНИЕ

Потребность в высоких дозах инсулина обусловлена эскалацией инсулинорезистентности на фоне COVID-19. SARS-CoV-2 способен повреждать рецептор к инсулину и нарушать их взаимное связывание. Инсулинорезистентность сама по себе запускает факторы провоспалительного фона, провоцирует нарушение пищевого поведения, отложение висцерального жира и формирование метаболического синдрома. Все это вносит вклад в развитие так называемого постковидного диабета — так проявляется взаимосвязь между СД и COVID-19. Пациенты, перенесшие НКИ в тяжелой форме, могут не вернуться к исходному состоянию здоровья. COVID-19 влияет на метаболизм и вызывает долгосрочные последствия в среднем у 80 % больных (от 5 до 96 %). Симптомы постковидного синдрома крайне неоднородны, и примерно у 4 % больных развивается СД. В обновленных версиях руководств по ведению пациентов с отдаленными последствиями COVID-19 обозначены такие значимые для эндокринологов системные состояния, как СД, гипотиреоз, дефицит витаминов D и B<sub>12</sub>, нарушения пищевого поведения. Среди заболеваний и состояний, потенцирующих тяжесть тече-

### ВЕРОЯТНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ СД, ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШЕГО ПОСЛЕ COVID-19

- Прямое диабетогенное действие вируса SARS-CoV-2 через поражение β-клеток поджелудочной железы и (или) повышение инсулинорезистентности
- Стресс-индуцированная гипергликемия
- Недиагностированный ранее СД или предиабет, который декомпенсировался на фоне инфекции
- Продиабетогенные эффекты терапии COVID-19, например, применение глюкокортикостероидной терапии

НКИ. Эксперты пришли к выводу, что есть все признаки повреждения β-клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2 у пациентов с СД и без него, но у диабетиков наблюдается более агрессивный цитокиновый шторм. Все вышеперечисленное приводит к нарушениям углеводного обмена, отсюда вытекают гипергликемия, наблюдаемая при всех поступлениях в стационар по поводу COVID-19, ухудшение метаболического контроля у пациентов с СД и трудность достижения компенсации углеводного обмена, а также дебют впервые возникшего СД на фоне НКИ.

Пациенты характеризуются такими клиническими признаками, как ожирение, высокая активность системного воспаления, гипергликемия, диабетический кетоацидоз, гиперкоагуляция. С учетом того, что многие из них принадлежат к старшей возрастной группе и страдают АГ,

### ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Изучение повреждения β-клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2 началось после того, как было замечено, что у пациентов, которые не страдали ранее СД, а только имели факторы риска, на фоне COVID-19 развивался диабет. Также пациенты, которые получали ранее пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), вынуждены были перейти на инсулинотерапию. Известно, что для проникновения внутрь клетки SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента (рАПФ), который экспрессируется на мембране клеток целого ряда органов и тканей, в том числе β-клеток поджелудочной железы. Вирус нарушает образование гранул инсулина, функционирование митохондрий и АТФ, в результате чего происходит абсолютное снижение уровня инсулина. У пациентов, которые уже страдают СД, наблюдается исходное повыше-

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) — 2022 г.

Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов РАЭ (2022 г.)

#### ДИГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

| Диагноз  | HbA1c (%)   | ГПН *, ммоль/л                               | Глюкоза плазмы при поступлении, ммоль/л      | Анамнез СД или приема антигипергликемических препаратов |
|--|---|--|--|---|
| СД, ранее установленный  | Зависит от предшествующего контроля гликемии (как правило, > 6,5) | Зависит от предшествующего контроля гликемии | Зависит от предшествующего контроля гликемии | Есть  |
| СД, ранее не диагностированный   | > 6,5   | ≥ 7,0  | ≥ 11,1                                       | Нет   |
| СД, впервые развившийся на фоне COVID-19                                   | < 6,5   | ≥ 7,0  | ≥ 11,1                                       | Нет   |
| Транзиторная гипергликемия, индуцированная ГКС, коронавирусной инфекцией** | < 6,5   | ≥ 7,0  | ≥ 11,1                                       | Нет   |

\* Исследование глюкозы в плазме натощак (ГПН) должно быть проведено в лабораторных условиях (не индивидуальным глюкометром)

\*\* Требуется реклассификация через 12 недель после выздоровления

**ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Выбор антигипергликемической терапии у пациентов с СД в остром периоде COVID-19 зависит от степени выраженности гипергликемии, тяжести течения вирусной инфекции, клинического состояния пациента

Критерии, которые позволяют назначить/продолжить терапию препаратами неинсулинового ряда (пероральными, инъекционными) либо инициировать/перевести пациента на инсулинотерапию

| № | Характеристики                            | Неинсулиновая терапия (пероральная или инъекционная)* |                                  | Инсулинотерапия          |                      |
|---|---|---|----------------------------------|--------------------------|----------------------|
|   |   | При впервые выявленной гипергликемии                  | При известном анамнезе СД 2 типа | Легкая, среднетяжелая    | Тяжелая, критическая |
| 1 | Тяжесть течения COVID-19                  | Легкая, среднетяжелая                                 |                                  | Легкая, среднетяжелая    | Тяжелая, критическая |
| 2 | Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)          | > 7,0 и < 10,0  | < 10,0                           | ≥ 10,0                   | Вне зависимости      |
| 3 | Гликемия через 2 часа после еды (ммоль/л) | > 10,0 и < 13,0                                       | < 13,0                           | ≥ 13,0                   | Вне зависимости      |
| 4 | Кетоны крови / мочи                       | В норме/отрицательные                                 |                                  | Выше нормы/положительные | Вне зависимости      |
| 5 | Состояние пациента                        | В сознании, ориентирован, на пероральном питании      |                                  | Вне зависимости          | Вне зависимости      |

\* Для назначения/продолжения неинсулиновой антигипергликемической терапии должны быть соблюдены все 5 критериев

ния COVID-19 у больных диабетом, Татьяна Николаевна назвала ожирение, ХБП и АГ. Модификация этих факторов риска могла бы повлиять на течение НКИ. При этом, по собственным данным докладчика, ожирение не является фактором риска летального исхода при COVID-19: индекс массы тела (ИМТ) выше 30,0 кг/м<sup>2</sup> не влияет на смертность от НКИ, но повышает риск тяжелого течения инфекции в 1,7 раза. Другое дело — окружность талии (ОТ). Ее величина существенно влияет на течение НКИ и летальность: при ОТ более 101,0 см риск смерти от COVID-19 повышается в 4,9 раза, вероятность тяжелого течения инфекции — в 4,0 раза, шанс перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии — в 5,8 раза, необходимость в искусственной вентиляции легких — в 4,3 раза. Таким образом, важно достигать не просто снижения массы тела, а именно уменьшения окружности талии. Далее спикер перешла к обсуждению контроля гликемии при СД. Доказана мощная ассоциация между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) до заболевания и риском тяжелого течения НКИ. Если уровень HbA1c не превышает 6,0 %, тяжесть течения практически не усугубляется. Но уже при уровне HbA1c 8,0 % течение COVID-19 значительно утяжеляется. Докладчик напомнила, что значение HbA1c 8,0 % регистрируется у многих пациентов с СД 2 типа. Между тем длительность течения СД 10 лет и более и уровень HbA1c выше 9,0 % являются независимыми факторами увеличения риска летального исхода.

В 2020 году были опубликованы данные исследования, показавшего, что хороший контроль гликемии ниже 10 ммоль/л свя-



**При окружности талии более 101,0 см риск смерти от COVID-19 выше в 4,9 раза, тяжелого течения инфекции — в 4 раза, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии — в 5,8 раза, необходимость в ИВЛ — в 4,3 раза**

зан с выживаемостью 98,9 % больных. И напротив, плохой контроль гликемии выше 10 ммоль/л сопровождается высокой смертностью (около 11 %). Т.Н. Маркова обратилась к собственным данным, согласно которым исходный уровень гли-

кемии при поступлении в стационар влиял на смертность как у пациентов с СД, так и без него. Эксперты из Китая считают гликемию 6,5–6,6 ммоль/л фактором развития цитокинового шторма наряду с интерлейкинами, ферритином и лактатдегидрогеназой даже у больных без СД. Кроме того, высокая вариабельность гликемии также является фактором повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с СД и COVID-19, а терапия, улучшающая эти показатели гликемического контроля, может благоприятно отразиться на прогнозе. Таким образом, адекватный гликемический контроль является важным фактором снижения тяжести течения и летальности в период пандемии.

**ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СД**

Еще в 2020 году было показано, что впервые возникшая гипергликемия связана с более высоким риском смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19, чем

вались у 41,7 % госпитализирующихся пациентов, но только у 29,2 % наблюдалось повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак. Значения HbA1c в острую фазу не всегда адекватно отражают качество углеводного обмена. Однако при этом уровень HbA1c достоверно положительно коррелировал с факторами воспаления, такими как С-реактивный белок и цитокиновый шторм. На момент выписки практически все пациенты с исходным повышением HbA1c имели нормогликемию. Нарушения углеводного обмена у них носили транзиторный характер. Мета-анализ восьми когортных исследований 2021 года продемонстрировал частоту развития впервые возникшего диабета после COVID-19 до 14,4 %. Сегодня пул информации пополнился и оказалось, что, по данным из различных источников, потенциальный риск развития СД после перенесенной коронавирусной инфекции с глюкокортикостероидной терапией существует у 30 % пациентов. После перенесенной инфекции в срок от 20 до 90 дней с момента отрицательного результата ПЦР-теста СД диагностируется в 6 % случаев.

В медицинском сообществе до сих пор нет единого мнения о сроках установления диагноза «СД после перенесенной коронавирусной инфекции», как нет и сравнительных данных с пациентами, не получавшими глюкокортикостероиды. Имеется статистика М.В. Шестаковой: по результатам наблюдения 155 пациентов в течение 6 месяцев после перенесенной НКИ, частота впервые выявленного СД в НМИЦ эндокринологии составила 5,2 %. Ретроспективный стандартизированный анализ данных реальной клинической практики в Германии с марта 2020 по июль 2021 года, охвативший 35 865 пациентов с перенесенным COVID-19 и 35 865 больных с перенесенной ОРВИ, показал, что среди пациентов с COVID-19 наблюдалась более высокая частота развития СД 2 типа, но ассоциации с развитием диабета других типов выявлено не было. По мнению авторов, всем пациентам, даже перенесшим COVID-19 в легкой форме, следует проводить скрининг нарушений углеводного обмена. Между тем у детей и подростков в Европе было показано увеличение частоты впервые выявленных случаев СД в весенние и летние месяцы 2020 года по сравнению с 2019-м, когда пандемия еще не была объявлена. Общее число диагностированных случаев СД 2 типа среди детей и подростков увеличилось во время пандемии на 293 %. После ее окончания следует ожидать увеличения распространенности СД, патогенез которого предстает уточнить.

**НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ**

Т.Н. Маркова привела собственные данные наблюдения за 1500 пациентами с факторами риска тяжелого течения COVID-19 (в том числе больных СД) с положительным результатом ПЦР-теста, но еще без клинических и компьютерно-томографических проявлений инфекции, которым в условиях дневного стационара вводились моноклональные антитела против SARS-CoV-2. Получены хорошие результаты по предотвращению тяжелого течения и неблагоприятного исхода НКИ. Сейчас ожидается появление нового препарата из группы моноклональных антител, который вводится внутримышечно, обеспечивая защиту от инфицирования SARS-CoV-2 на протяжении года. Спикер выразила надежду, что вскоре поле битвы с НКИ зарастет травой, а мы перейдем в зону профилактики, памятуя об уроках, которые преподала нам пандемия, в частности о том, насколько важны достижение целевых показателей гликемии и своевременное выявление СД.

уже диагностированный СД. Эти данные докладчик назвала шокирующими: оказалось, что впервые выявленная гипергликемия опаснее декомпенсированного СД. Объяснения этому факту пока не нашли. Можно предположить, что на фоне хронической гипергликемии цитокиновый шторм в плане повреждения эндотелия, перекисного окисления липидов, оксидативного стресса, поражения органов-мишеней протекает менее активно, чем при впервые выявленной гипергликемии. Показано, что при отсутствии СД и при значениях HbA1c ниже 6,5 % и уровне гликемии выше 7 ммоль/л скорректированный риск смерти возрастает в 10 раз относительно нормогликемии.

На уже упоминавшейся сессии АДА в 2021 году обсуждался еще один глобальный вопрос: может ли COVID-19 вызывать развитие СД? Предлагалось учесть возможное наличие у пациентов факторов риска СД, влияние стресса, применение глюкокортикостероидов, а также наличие ранее не диагностированного СД. Но существует ли также отдельная форма диабета после COVID-19, связанная с повреждением β-клеток? Пока этот вопрос остается без однозначного ответа. По собственным данным спикера, нарушения углеводного обмена по уровню HbA1c регистриро-

**ВЫБОР АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19**

| Течение COVID-19 | Рекомендованы                                  | Рекомендованы с осторожностью   | Не рекомендованы   |
|------------------|--|---|--|
| Легкое           | Метформин                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ</li> <li>• ТЭД</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> <li>• инсулин</li> </ul> |  |
| Средней тяжести  | Инсулин (базис-болюс подкожно)                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul>              | • ТЭД  |
| Тяжелое          | Инсулин (базис-болюс подкожно или внутривенно) |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ</li> <li>• ТЭД</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul> |
| Критическое      | Инсулин (внутривенно)                          |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ</li> <li>• ТЭД</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• иНГЛТ-2</li> </ul> |



Жанна  
Давидовна  
КОБАЛАВА

Профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

# Хроническая болезнь почек: угол обзора 360°

В докладе на XVIII Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы — 2022» член-корреспондент РАН Ж.Д. Кобалава рассказала о новейших клинических исследованиях. Они раскрыли три стороны хронической болезни почек (ХБП) как единой кардио-, нефро- и метаболической патологии и показали способ контролировать эти составляющие части заболевания одним и тем же препаратом.

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

ХБП встречается сегодня у 9 % мирового населения, ее распространенность во всех возрастных группах за последние 30 лет выросла на 29 %, а смертность от этого заболевания за тот же период увеличилась на 42 %. При этом с 2007 по 2017 год глобальная и стандартизованная по возрасту, представленная как процентное изменение смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) сократилась на 10 %, а от инсульта и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — на 14 % благодаря успехам в лечении данных заболеваний. В то же время летальность от ХБП выросла на 2 %, что говорит об очень скромных достижениях в борьбе с этой патологией.

ХБП — междисциплинарная проблема и наддисциплинарное понятие со многими составляющими. Страдающие этим расстройством пациенты в пять раз чаще умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем от собственно почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ). По мере прогрессирования ХБП и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) быстро возрастает смертность от всех причин, частота госпитализаций и ССО.

За три последних десятилетия потребность в ЗПТ безостановочно увеличивается. Снижение функции почек выявляется у 16 % всех трудоспособных россиян и у 36 % людей старше 60 лет. Это значит, что ХБП имеет серьезные социально-экономические последствия для РФ.

Особую тревогу у нефрологов всего мира вызвали опубликованные в начале 2022 года промежуточные результаты международного обсервационного исследования REVEAL-CKD, начатого еще в 2015 году. Цель этой работы состоит в оценке распространенности и факторов риска, связанных с развитием недиагностированной ХБП III стадии в большой популяции пациентов. Исследование проводилось на основании анализа электронных медицинских карт людей старше 18 лет.

## ВЕРШИНА АЙСБЕРГА

Распространенность недиагностированной ХБП III стадии по сравнению с диагностированными случаями составила 64 % в США, 95 % — во Франции, 84 % — в Германии и 92 % — в Японии. В результате выяснилось, что зарегистрированная заболеваемость ХБП — лишь вершина айсберга, подводная часть которого впервые открылась нам. Тем более досадно, что стратегии улучшения лечения ХБП до установления диализной зависимости отсутствуют в четырех из пяти развитых стран. Диагностика и осведомленность врачей о III стадии болезни остаются на низком уровне, несмотря на клинические рекомендации (КИ), подчеркивающие важность раннего скрининга ХБП. Многие страны практически ничего не инвестируют в профилактику ХБП. Зато они тратят до 4 % своего медицинского бюджета

на ЗПТ, хотя такие пациенты составляют не более 0,15 % общей популяции больных с любыми диагностированными отклонениями в состоянии здоровья.

Как уже было сказано, ХБП — междисциплинарная проблема. До 2020 года данные о лечении этой болезни были ограничены популяцией пациентов с диабетической нефропатией. В крупных исследованиях при участии больных с ХБП основное внимание уделялось пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Лишь немногие исследования охватывали больных СД 1 типа или вообще без диабета. Со временем в подобные работы стали все чаще включать страдающих иными поражениями почек, а не только диабетической нефропатией.

Важным событием в борьбе с ХБП стало открытие нового класса противодиабетических препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2), для которых почки — главная мишень. В первые КИ этих препаратов еще не включали больных с ХБП, но в дальнейших работах их становилось все больше. Первым из важнейших негликемических эффектов глифлозинов, открытых в КИ, стала кардиопротекция, а нефропротекция, обнаруженная немного позднее, наиболее отчетливо была продемонстрирована в исследовании DECLARE-TIMI 58 (2019).

## ТРИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жанна Давидовна предложила вспомнить о результатах КИ DECLARE-TIMI 58, где оценивались эффекты иНГЛТ2 дапаглифлозина, а заодно и о двух других — EMPA-REG OUTCOME и CANVAS, где изучалось действие других иНГЛТ2 — эмпаглифлозина и канаглифлозина. В рамках данных работ, участники которых страдали СД 2 типа, все три препарата продемонстрировали значимое снижение риска госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также прогрессирования ХБП.

В EMPA-REG OUTCOME участвовали пациенты с установленным ранее диагнозом сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В CANVAS 44 % больных не имели данной патологии, но у них были факторы риска развития ССО. А в исследовании DECLARE-TIMI 58 59 % пациентов страдали ССЗ.

Анализ результатов этих работ показал, что выраженное снижение под влиянием трех иНГЛТ2 риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки MACE, включающей смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда и инсульт, было наиболее заметным у пациентов с уже установленным диагнозом ССЗ. Причем это влияние достигается главным образом за счет снижения сердечно-сосудистой смертности. Вместе с тем снижение риска госпитализаций по поводу ХСН и замедление прогрессирования ХБП проявлялось как у пациентов с уже установленным диагнозом ССЗ, так и у больных без него, но с множественными факторами кардиологического риска.

Жанна Давидовна обратила внимание аудитории на результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин доказал значимое снижение (на 47 %) частоты наступления комбинированной почечной конечной точки. Она включала снижение рСКФ более чем на 40 % (до уровня менее 60 мл/мин), наступление терминальной почечной недостаточности (ТПН) и, наконец, летальный исход по причине «почечной смерти».

При обращении к отдельным компонентам данной почечной точки оказалось, что риск наступления ТПН под влиянием дапаглифлозина уменьшился на 59 %, стойкого снижения рСКФ — на 46 %, а почечной смерти — на 40 %.

Полученные данные открыли новые возможности более раннего начала терапии препаратами группы иНГЛТ-2, направленной на предупреждение и (или) замедление прогрессирования ХБП (рис.).

В следующей после DECLARE-TIMI 58 работе DAPA-HF (2020) было доказано, что кардио- и нефропротективные эффекты дапаглифлозина не зависят от уровня рСКФ у участников исследования.

## МНОГООБРАЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В 2020 году были также опубликованы результаты мультицентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования EMPEROR-Reduced, в котором изучались эффекты эмпаглифлозина.

Оказалось, что при его приеме риск госпитализации по причине сердечно-сосудистой смерти и ХСН у страдавших ею пациентов снижался вне зависимости от наличия у них диабета. По сравнению с результатами в группе плацебо, снижение функции почек у пациентов с ХБП на фоне приема эмпаглифлозина замедлилось в четыре раза.

На основании этих данных в клинических рекомендациях многих стран, в том числе в России, было зарегистрировано показание к применению эмпаглифлозина у пациентов с ХБП вне зависимости от наличия у них СД 2 типа для снижения риска кардиологической смерти и госпитализаций по причине ХСН.

Таким образом, первый сахароснижающий препарат начал назначаться больным с ХСН как «чисто кардиологический». Это произвело настоящую революцию в борьбе с ХСН. Однако у нефрологических пациентов эмпаглифлозин по-прежнему рекомендовался к применению лишь в том случае, если такие больные страдали и СД 2 типа.

## ВАЖНОЕ ДОСТИЖЕНИЕ

После исследований, проводившихся в 2010-х годах, остались без ответа два важнейших вопроса: способны ли глифлозины оказывать нефропротективный эффект у больных без СД и ренозащитное

Продолжение на с. 12 >>>

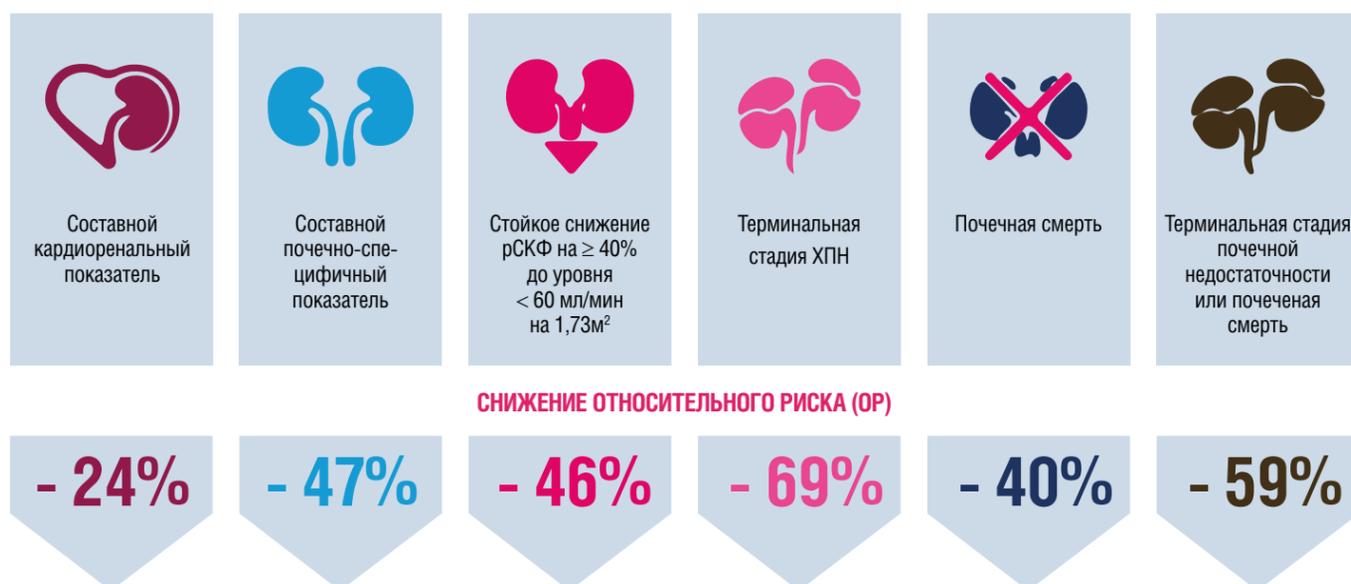


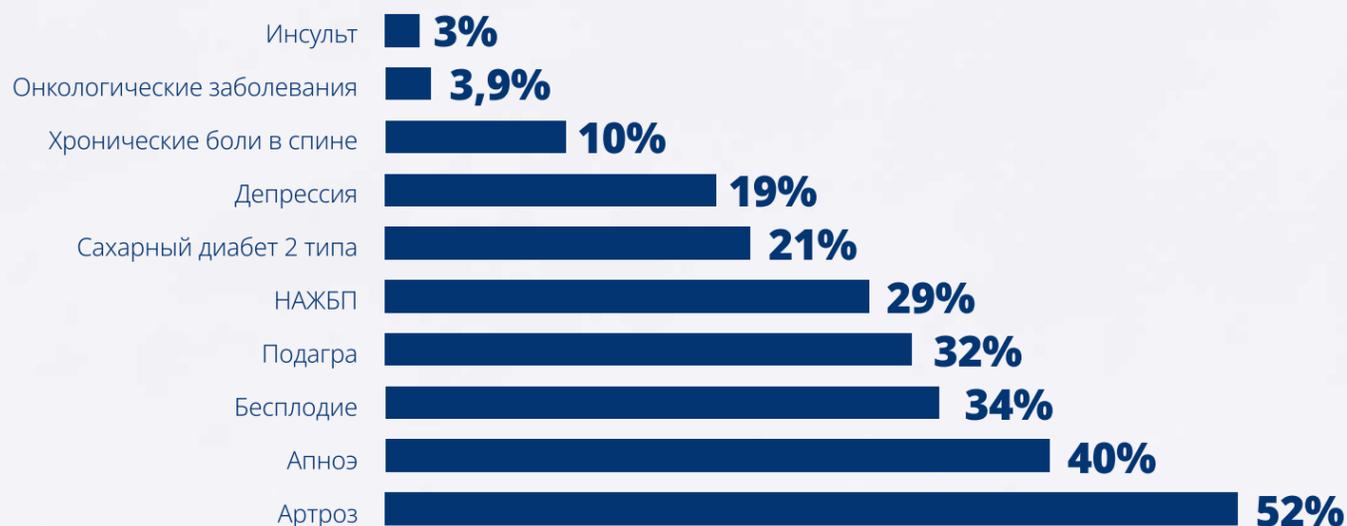
Рисунок. Влияние дапаглифлозина на почечные составные показатели и их компоненты в субанализе DECLARE-TIMI 58

# Ожирение сопровождается многочисленными заболеваниями и осложнениями

Своевременная терапия ожирения поможет предотвратить развитие осложнений



Частота наличия осложнений у пациентов с ожирением и лишним весом



Вики Муни и ее дочь Мия (Испания)  
Ожирение

ССЗ – сердечнососудистое заболевание;  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.  
1. Simon et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:824–30. 2. Obesity Medicine Volume 17, March 2020, 100169. 3. Su et al. J Med Economics 2015;18:886–97. 4. Int Jour Med in Dev Coun 2019;3(1):006–009. 5. Respir Investig. 2019 Jul;57(4):376–379. 6. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1169. 7. López-Velázquez et al. Ann Hepatol 2014;13(2):166–78. 8. Visc Med 2021;37:254–260. 9. Am J Epidemiol. 2010 Jan 15;171(2):135–54. 10. Zain, Norman. Fut Med 2008;4:183–94. 11. Yildiz et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):162–168. 12. Perreault et al. et al. Obes Facts 2016;9. 13. Wu et al. Obstet Gynecol 2014; 123(1): 141–148. 14. Med Pharm Rep. 2020 Apr; 93(2): 162–168. 15. Prieto-Alhambra et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1659–64. 16. A Cancer Journal for Clinicians 2019; 69(2):88–112. 17. PLoS One. 2018 Nov 1;13(11):e0206850. 18. Haase CL et al. Obes Sci Pract. 2020:1–11



ООО «Ново Нордиск»  
Россия, 121614, Москва,  
ул. Крылатская, д. 15, офис 41  
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13  
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Информация представлена при поддержке ООО «Ново Нордиск» в целях повышения осведомленности о заболевании. Приведенная информация не должна быть использована для постановки диагноза и не отменяет необходимости проконсультироваться со специалистом.

RU225X00059



Леонид  
Юльевич  
МОРГУНОВ

Д.м.н., профессор ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы»

# Диабетическая энцефалопатия: как правильно поставить диагноз?

В мире свирепствует эпидемия сахарного диабета (СД), резко возрастает его распространенность. Идет вверх и кривая заболеваемости, особенно в развитых странах, где СД страдают до 6 % населения. Эта цифра имеет устойчивую тенденцию к увеличению, особенно среди людей старше 40 лет. Каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. Тревожная статистика требует профилактики не только самого диабета, но и его осложнений.

## НЕ ТОЛЬКО НЕРВЫ

При СД поражаются не только периферические нервы, но и структуры центральной нервной системы (ЦНС). Остро или хронически развивающиеся изменения в ней вследствие как гипер-, так и гипогликемии с 1950 года по предложению R.N. de Jong называют диабетической энцефалопатией (ДЭ, рис. 1). Это одно из тяжелых микрососудистых осложнений СД, характеризующееся нарушением когнитивных функций (КФ), а также электрофизиологическими, нейрохимическими и структурными аномалиями. Под КФ, относящимися к высшим мозговым, понимают внимание, психомоторную координацию, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентацию, планирование и контроль высшей психической деятельности. Все это страдает при развитии ДЭ. Возникают также изменения психики и настроения, эмоциональная лабильность или депрессия.

Частота развития ДЭ варьирует от 2,5 до 78 %, что обусловлено как неоднородными контингентами обследованных больных, так и особенностями методов диагностики данного синдрома. Выделение ДЭ при СД затруднительно, так как с течением времени заболевания прогрессируют церебральные сосудистые нарушения, вызванные развитием диабетической ангиопатии, артериальной гипертензии (АГ) и автономной нейропатии. Хроническая гипергликемия при СД приводит к формированию патологии микроциркуляторного русла, в частности атеросклероза сосудов, в том числе мозговых. АГ и атеросклеротические изменения внутримозговых сосудов ведут к ишемическому поражению головного мозга (ГМ) и дисциркуляторной энцефалопатии (рис. 2), тесно граничащей с ДЭ, но не позволяющей установить этот диагноз. То же самое касается и очаговых поражений ГМ, являющихся самостоятельной нозологической формой. Поэтому авторы публикаций о ДЭ очень осторожно проводят границу между энцефалопатией диабетической и дисциркуляторной.

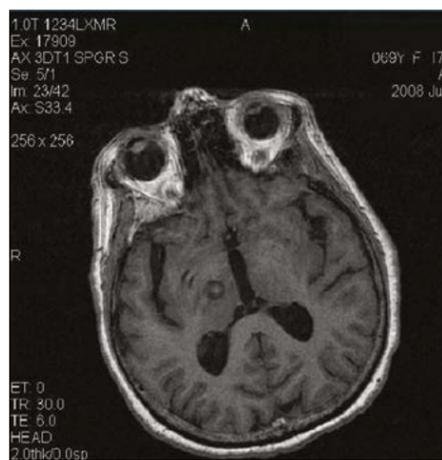
## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

В основе развития ДЭ лежит в первую очередь непосредственное повреждение нейронов, вызванное увеличением содержания внутриклеточной глюкозы. Хронические метаболические и сосудистые изменения и апоптоз нейронов могут играть важную роль в их гибели и нарушении КФ. За апоптоз нейронов отвечают множество факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста, гипергликемия и сам процесс старения. По мнению китайских исследователей, дефицит инсулина и С-пептида может играть ключевую роль в развитии ДЭ, а экзогенное введение С-пептида частично предотвращает апоптоз нейронов в гиппокампе диабетиков. Таким образом, применение С-пептида может рассматриваться как потенциально эффективная терапия ДЭ.

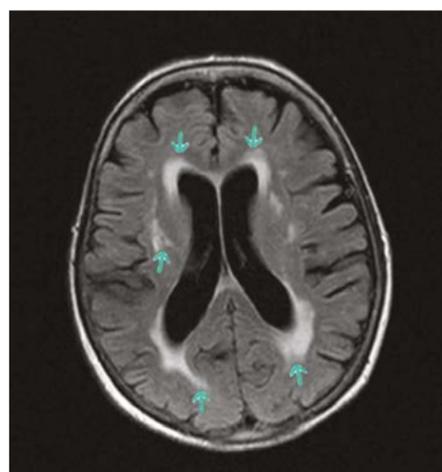
Другими механизмами, определяющими формирование ДЭ, являются активизация полиолового и гексозаминового путей



Рост распространенности диабета сопровождается повышением частоты его осложнений, а это нейро- и энцефалопатия, инфаркт миокарда, инсульт, диабетическая гангрена, слепота и хроническая почечная недостаточность



**Рисунок 1.** МРТ-признаки диабетической энцефалопатии: наружная гидроцефалия, вентрикуломегалия, атрофия преимущественно лобных и височных долей головного мозга, перивентрикулярный лейкоареоз



**Рисунок 2.** Дисциркуляторная энцефалопатия

метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, гиперпродукция супероксида в митохондриях. Главная причина развития полинейропатии, включая и ДЭ, — это оксидативный стресс. Низкая активность антиоксидантных ферментов определяется генетическими факторами, доказательством чего служит полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы, в частности супероксиддисмутазы.

Голландские исследователи показали, что периферическая и центральная нейропатия имеют разную этиологию. У 122 пациентов с СД 2 типа выполнили стандартизированное неврологическое и нейропсихологическое обследование, а также МРТ головного мозга. Результаты нейропсихологических тестов оценивались в стандартизированных Z-значениях на пяти заданных когнитивных доменах, а повреждения коркового и белого вещества и атрофия подкорковых структур — по данным МРТ. Больные СД 2 типа имели более низкую производительность по результатам нейропсихологических тестов, больший объем поражения белого вещества и более выраженную атрофию мозга, чем в контрольной группе. В группе пациентов с СД ни один из показателей периферической нейропатии не ассоциировался с аномалиями на МРТ или когнитивной дисфункцией. Авторы пришли к выводу, что периферическая нейропатия у пациентов с СД не связана с когнитивной дисфункцией и ДЭ. Это значит, что центральные и периферические неврологические осложнения СД 2 типа имеют разный патогенез.

Каким же образом пытались выявить ускоренное снижение КФ у пациентов, например, с СД 2 типа? Известно, что он связан

с повышенным риском развития как когнитивных нарушений, так и их крайнего проявления — деменции. Ученые из Нидерландов, сканируя мозговые структуры, попытались провести параллель между сосудистыми и метаболическими факторами риска и ускоренным развитием когнитивных нарушений у диабетиков. КФ и объем ГМ, а также метаболические и сосудистые факторы риска оценивались у 68 больных с интервалом 4 года. На 1,5-тесловом магнитно-резонансном томографе проводились измерения объема ГМ, боковых желудочков и белого вещества.

Индексы вычисляли на основе данных контрольной группы для оценки изменений КФ с поправкой на возраст, пол и расчетного коэффициента интеллекта. Объемы ГМ были сопоставлены у больных с ускоренным снижением КФ и без него. Ускоренное снижение КФ выявлено у 17 (25 %) пациентов с СД 2 типа и ассоциировалось с большим увеличением объема желудочка и белого вещества. У больных не отмечалось сосудистых или метаболических факторов риска, связанных с ускоренным снижением КФ. Этот процесс у пациентов с СД 2 типа напрямую ассоциировался с прогрессирующими повреждениями церебральных сосудов и глобальной атрофией коры ГМ.

Все это приводит нас к выводу о том, что патогенез ДЭ сложен, а обоснование данного диагноза не всегда понятно. Неслучайно во всех фундаментальных руководствах, вышедших в РФ за последние 5 лет, ДЭ как осложнение СД и способы ее коррекции не рассматриваются. Помимо нарушения КФ, к тяжелым, жизнеугрожающим последствиям поражения мозговых сосудов при СД, безусловно, относится риск развития инсульта (рис. 3).



**Рисунок 3.** Инсульт — одно из наиболее частых осложнений дисциркуляторной и диабетической энцефалопатии

## СОМНИТЕЛЬНОЕ ПРИЗНАНИЕ

ДЭ лишь недавно признана осложнением СД 1 типа, утверждают американские исследователи, подчеркивая очевидность отсутствия инсулина и С-пептида как негативных факторов, приводящих к дисрегуляции нейротрофических изменений. Дефицит инсулина оказывает негативное воздействие на синаптогенез, ведет к дегенерации нервных волокон и отклонениям поведенческих реакций. Этот каскад событий приводит к гибели нейронов и снижению плотности белого вещества миелинизирующих клеток. Все это выливается

в еще более глубокий дефицит поведенческих и когнитивных функций.

Такие изменения, вероятно, лежат в основе атрофии серого и белого вещества у пациентов с СД 1 типа и в значительной степени нивелируются введением С-пептида. Терапия С-пептидом благотворно влияет на многочисленные патогенетические механизмы, предотвращая гибель нейронов и олигодендроглиальных клеток, а также существенно улучшая нейроповеденческие и когнитивные функции. Апоптоз нейронов гиппокампа сопровождался нарушениями КФ. Немаловажную роль в процессе апоптоза нейронов играют дефицит инсулина и гипергликемия, которые и обуславливают развитие первичной ДЭ.

ДЭ при СД 1 типа обычно развивается исподволь, у молодых ее проявления усугубляются последствиями перенесенных острых кетоацидотических и гипогликемических эпизодов. Как и при других метаболических энцефалопатиях, клинические проявления ДЭ неспецифичны. Повреждающее воздействие на мозговую ткань оказывают и другие индуцированные патологические изменения: нарушение реологических свойств крови с расстройством микроциркуляции, микротромбообразованием и гипоксией; компенсаторное перераспределение мозгового кровотока в пользу функционально более значимых срединных структур.

Данные французских исследователей говорят о том, что весомую роль в развитие ДЭ вносят гипогликемические состояния и их тяжесть. Диабет, безусловно, может быть причиной развития сосудистой деменции, особенно у детей и пожилых пациентов, чей мозг наиболее уязвим к гипогликемическим состояниям. Экспериментальные данные и патологоанатомические наблюдения подтверждают реальность гипогликемической энцефалопатии. Однако влияние легкой гипогликемии в настоящее время является предметом обсуждения, а вот воздействие на мозг тяжелой — не оспаривается.

Ученые из Детройта (США) полагают, что рост заболеваемости болезнью Альцгеймера у пациентов с СД 2 типа связан с резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и гипергликемией в сочетании с гиперхолестеринемией, гипертензией и ожирением. ДЭ у пациентов с СД 1 выражается в низкой способности к обучению, недостаточном развитии интеллекта и снижении памяти. Клинически ДЭ может проявляться плохим настроением, ухудшением умственной и физической работоспособности, утомлением, нарушением ритма сна. Синдром когнитивных расстройств проявляется снижением памяти и внимания, что затрудняет процесс обучения в школе или вузе. Пароксизмальные состояния иногда дают о себе знать психовегетативными приступами по типу панических атак. Основным механизмом ДЭ в данном случае выступает дефицит инсулина с последующим его воздействием на экспрессию нейротрофических факторов, нейромедиаторов, окислительный стресс и апоптоз нейронов в еще развивающемся мозге. Экспериментальные данные подчеркивают важную роль нарушений центрального действия инсулина. Таким образом, механизмы, приводящие к развитию ДЭ, являются сложными и отличаются у пациентов с разными типами СД.

#### АЛГОРИТМЫ ПОИСКА

Основными клиническими признаками ДЭ являются невротоподобные состояния, нарушение КФ и органическая неврологическая симптоматика. Развитие невротоподобных нарушений (депрессии) обу-



### Патогенез диабетической энцефалопатии сложен, ее трудно дифференцировать от других видов энцефалопатии, нет четких критериев диагностики, обоснование диагноза не всегда понятно. Неслучайно в фундаментальных руководствах, вышедших за последние 5 лет в РФ, ДЭ и способы ее коррекции не рассматриваются

словлено действием как соматогенных факторов (гипогликемические реакции, поражение внутренних органов), так и психогенных (необходимость постоянного соблюдения диеты и медикаментозного лечения, вероятность тяжелых инвалидизирующих осложнений, эректильная дисфункция, бесплодие). При первичном осмотре депрессивная симптоматика выявляется у 35,4 % больных. При этом о наличии депрессивных нарушений за период болезни сообщают 64,6 % больных СД. К основным факторам, предрасполагающим к развитию психических расстройств при СД, относятся акцентуации личности, психогенная природа СД, неблагоприятная микросоциальная среда, неудовлетворительная компенсация СД, длительность болезни более 10 лет, наличие инвалидизирующих осложнений. По данным литературы, в чистом виде ДЭ встречается лишь у больных СД 1 типа (в 80,7 % случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем. Смешанная энцефалопатия диагностируется у 82,7 % больных СД 2 типа в связи с преобладающим патогенетическим влиянием дисгемических факторов (гиперлипидемия и АГ).

Российские неврологи провели комплексное изучение особенностей когнитивной сферы, депрессивной симптоматики, клиничко-anamnestических характеристик и метаболического статуса больных с ДЭ. У них было установлено относительное снижение параметров памяти и внимания. Коэффициент «невербального» интеллекта при ДЭ не отличался от значения в группе больных СД без ДЭ и соответствовал уровню «хорошей нормы». Развитие ДЭ было связано с нарастанием депрессивной неудовлетворенности, утомляемости, утраты либидо, а также с интенсификацией эмоционально окрашенных жалоб, касающихся физического самочувствия, и относительным увеличением индекса атерогенности и гликемии.

Авторы вывели уравнение дискриминирующей функции, позволяющее объектив-

визировать диагноз ДЭ по клиническим и лабораторным данным. Были разработаны предикторы ДЭ и алгоритм выявления данной патологии:  $F = 0,0316a + 0,1436b + 1,7246v - 1,5586g + 0,1796d - 0,2076e - 3,984$ , где а — возраст (годы), б — индекс массы тела ( $kg/m^2$ ), в — диеновые конъюгаты, г — холестерин липопротеидов низкой плотности ( $mmol/l$ ), д — уровень сахара в крови ( $mmol/l$ ) на 23:00, е — на 07:00. Величина F больше критического значения 0,0245 свидетельствует о наличии ДЭ. Но если для диагностики используется формула, а не клинические признаки, то вопрос легитимности диагноза вызывает сомнения.

Врачи из Ирана продемонстрировали, что когнитивные расстройства у пациентов с ДЭ могут привести к ухудшению производительности труда. Ученные полагают, что в основе ДЭ лежат морфологические изменения гиппокампа, поэтому необходимо заняться поиском нейропротекторной терапии, направленной на инволюцию данных проявлений.

#### УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ

Понятно, что лечение ДЭ должно включать нормализацию метаболических процессов, терапию ангиопатии, гиперлипидемии, АГ и симптоматическую коррекцию. Китайские ученые попытались использовать для лечения ДЭ препарат паеонол, выделенный из коры корней растения *Paeonia suffruticosa*. В исследовании паеонол в дозах 50 и 100 мг/кг снижал массу тела, уровень гликемии и гликозилированных белков. Иммуногистохимические анализы показали значительное уменьшение содержания конечных продуктов гликирования в гиппокампе и коре головного мозга ней-

ронов после лечения. Кроме того, паеонол значительно увеличивал концентрацию глутатиона и одновременно позитивно влиял на уровень оксида азота в гиппокампе. Это значит, что паеонол может быть перспективным препаратом для профилактики и лечения ДЭ.

В одном из последних исследований авторы предположили, что в патогенезе развития ДЭ может играть роль качество пищевых жиров, поэтому для профилактики данного осложнения не исключена разработка рекомендаций по нутритивной поддержке. Для коррекции метаболических процессов и лечения макроангиопатии используют препараты альфа-липоевой кислоты, витамины группы В, актовегин. Российские врачи показали, что актовегин, уменьшая выраженность перекисного окисления липидов, улучшает микроциркуляцию, функцию структур ЦНС и приводит к значительному улучшению состояния больных СД. Не оказывая прямого вазодилатирующего воздействия, препарат улучшает утилизацию глюкозы и кислорода клеточными структурами, в том числе периферической и центральной нервной системы. Учитывая практическое отсутствие побочных эффектов, актовегин можно применять для лечения больных пожилого возраста с СД 2 типа и когнитивными нарушениями.

Сегодня нет четких критериев диагностики ДЭ, ее сложно дифференцировать от других видов энцефалопатии, а патогенетическое лечение находится пока на стадии разработки. У таких пациентов может применяться метаболическая и сосудистая терапия, но длительность ее проведения остается предметом дискуссий. ☺

## МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

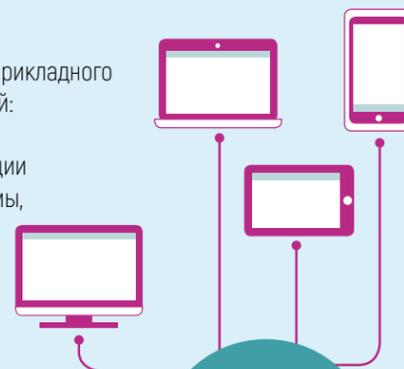
### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

|           |             |                          |
|-----------|-------------|--------------------------|
| урология  | кардиология | педиатрия                |
| онкология | неврология  | акушерство и гинекология |

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

### НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.



Доступ с любого устройства

Реклама

# Болезнь жены вождя мирового пролетариата

Образ верной жены и соратницы вождя — в таком ключе рассказывали о Крупской в советское время. Но всякий, кто хотя бы мельком взглянул на портрет Надежды Константиновны, способен с легкостью поставить ей диагноз, даже не будучи врачом. Базедову болезнь от чужих глаз не спрячешь: тут все на лице написано!

## СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

Считаете, что главным марксистом в собственной семье был сам Владимир Ильич? А вот и нет! С марксизмом Надя Крупская познакомилась значительно раньше своего будущего мужа. По завещанию отца, поручика Константина Игнатьевича Крупского (1838–1883), который умер, когда дочери было всего 14 лет, девочка вместе с мамой, бывшей гувернанткой Елизаветой Васильевной, в девичестве Тистровой (1841–1915), оказалась под опекой Николая Утина. А этот человек напрямую общался с Карлом Марксом! Уже на шестом десятке, засев за мемуары, Надежда Константиновна вспоминала, что их дом был полон революционеров, а ее отец верил не в Бога, а в социалистические движения Запада.



Наденька Крупская в детстве

В церковь Константин Игнатьевич действительно не ходил, да еще сочувствовал польским повстанцам, за что был разжалован и лишен права поступления на государственную службу. (Правда, по другим данным, комиссовали его вовсе не за революционные взгляды, а за служебные промахи на посту военного начальника Гроецкого уезда Варшавской губернии.) При этом его дочь, правнучка священника, воспитывалась в православной вере и, будучи ребенком, часто разговаривала с Богом, когда ей было одиноко и особенно когда болела. А такое случалось часто! В детстве Надя страдала катаром желудка и малокровием и была «здоровья слабого, сильно нервная». Семейный анамнез подкачал: крепким здоровьем не могли похвастаться ни отец Надежды Константиновны, блестящий офицер, большой любитель мазурки, ни его брат — статский советник Александр Игнатьевич Крупский. Оба скончались от туберкулеза в 1883 году в возрасте слегка за сорок.

## ДИАГНОЗ ПО ПОРТРЕТУ

Семья Крупских вернулась в Петербург из Польши, когда Наде исполнилось десять. Жизнь в промозглом городе на Неве не лучшим образом отразилась на здоровье девочки. К тому же им с матерью приходилось зарабатывать на хлеб: отца на службу не брали, а потом его и вовсе не стало. Елизавета Васильевна, воспитанница Павлов-

ского института, хорошо готовила и устраивала платные обеды, а гимназистка Надя бегала по урокам. В 18 лет окончила с золотой медалью частную женскую гимназию Оболенской, а двумя годами позже поступила на Бестужевские курсы, но проучилась лишь год, потому что вступила в студенческий марксистский кружок и пошла по тернистой революционной дорожке.

Занималась пропагандистской работой, преподавала в Петербургской воскресной вечерней школе для взрослых за Невской заставой на Шлиссельбургском тракте. Всех ее учеников потом арестовали в разное время. Жизнь у юной революционерки была нервная, а конституция — слабая. Щитовидная железа, как один из главных



Студентка Бестужевских курсов

органов, регулирующих компенсаторно-приспособительные реакции, постоянно находилась под ударом. А тут еще случилась первая любовь с будущим эсером, закончившаяся разбитым сердцем: пожили вместе и разбежались. В нечеловеческом напряжении, постоянном ожидании ареста пролетали годы и происходила суммация стресса.

За развитием тиреотоксикоза можно проследить по фотографиям и воспоминаниям современников о постепенно менявшейся внешности Крупской. Вот перед нами гимназистка и бестужевка. Подруга Наденьки Ариадна Тыркова описывает ее как стройную барышню, очень хорошенькую, легко краснеющую, с нежной белой кожей, большими (но вовсе не навывкате!) глазами и толстой косой до пояса. Так она выглядела и в 18 лет, и в 20. А к 25 годам —

моменту знакомства с будущим мужем — у Крупской, по всей видимости, уже начал развиваться экзофтальм. Иначе с чего бы Ленин, выбравший себе подпольную кличку Старик для участия в деятельности Союза борьбы за освобождение рабочего класса, придумал своей новой знакомой прозвища Рыба и Минога?

Первое, чем привлек внимание Крупской «приезжий с Волги», оказавшийся младшим братом казненного за 7 лет до этой встречи знаменитого бомбиста Александра Ульянова, повешенного за подготовку покушения на Александра III, был его сухой злой смех. Обвенчались они только через 4 года в ссылке. Крупская утверждала: по любви («Были мы мужем и женой и хотели жить и работать вместе... То, что я не пишу об этом в воспоминаниях, вовсе не означает, что не было в нашей жизни ни поэзии, ни молодой страсти...»). Но брак заключили в том числе и по партийной необходимости. Изначально Ленин пытался приударить за другой марксисткой — Аполлинарией Якубовой. Даже сделал ей предложение, но получил отказ. А у Крупских Ульянов года два обедал по воскресеньям. Кулинарные таланты будущей тещи помогли проложить путь к сердцу через желудок. После 7 месяцев тюрьмы Надежде предстояло на 3 года отправиться в ссылку в Уфимскую губернию, но она попросила разрешения отбыть ее в Сибири, в Шушенском, вместе с женихом.

О том, что красота Крупской к моменту свадьбы уже поблекла под влиянием развивающейся болезни, косвенным образом свидетельствует высказывание друга и соратника вождя Глеба Кржижановского. Он утверждал, что Ульянов мог найти и покрасивее, но вот умнее и преданнее делу, чем Крупская, в его окружении не было.

Одинокое заключение расстроило и без того хрупкое здоровье Надежды Константиновны, всегда боявшейся одиночества. Ее худший кошмар сбылся, только разговаривать с Богом, как в детстве, она уже не могла. А ведь молитва порой заменяет курс психотерапии! Тюремный врач, осмотревший Крупскую 31 марта 1897 года, обнаружил, что та «похудела, ослабла в результате расстройства... пищеварения и не может заниматься умственным трудом в результате нервного истощения». В тюрьме субклиническое нарушение функции щитовидной железы стало переходить в клинически явную фазу, обрстая дополнительными симптомами.

Самым травмирующим из них был отнюдь не экзофтальм, а бесплодие. Крупская меч-

тала стать матерью, а уж о том, как любил детей Ленин, все, кто вырос в СССР, наслышаны с ясельного возраста! Новоиспеченных супругов терзали вопросом: «не прилетают ли пташечки»? То есть аисты, подкладывающие младенцев в капусту. В эмиграции Надежда Константиновна на партийное пособие (тайно, поскольку это было нецелевое расходование средств!) прошла в Лозанне курс лечения от бесплодия, но без результата. А в будущем «первую оборванку страны» ждали еще более горькие разочарования и потрясения. Оборванкой уже после революции стал называть жену Ленин, намекая на ее неухоженность и небрежность в одежде в отличие от того, как выглядела фактическая первая леди того периода — Инесса Арманд. Унизительный любовный треугольник здоровья Крупской не прибавил. А после болезни и смерти Ленина она стала невыездной и не могла уже лечиться у швейцарских эндокринологов. Впрочем, в то время даже самая продвинутая медицина не могла ей помочь.

## БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА

Вот как описывает историю жизни и болезни Крупской кандидат медицинских наук Николай Евгеньевич Ларинский, собравший обширный материал на данную тему: «Близкая жениха приняла приехавшую в Шушенское Надю без особого восторга: Анна Ильинична Ульянова, старшая сестра Ленина, намекая на экзофтальм Крупской, сообщает о ее «селечном» виде, в другом письме упоминает некое лукавство невестки. Ленин не без юмора зовет жену дома партийными псевдонимами Рыба и Минога. После двух лет ссылки Крупская заболела, и «доктор нашел, что ее болезнь (женская) требует упорного лечения, и она должна на 2–6 недель лечь в постель». Высказывалось мнение о том, что Надежда Константиновна страдала генитальным инфантилизмом — анатомическим и гистологическим недоразвитием половых органов с гипофункцией яичников. Но, скорее всего, ничего подобного у нее не было, а бесплодие явилось результатом тиреотоксикоза.

В ссылке Крупская топила печь, занималась огородом. А вот готовить совершенно не умела — на кухне хозяйничала ее мама, отправившаяся с дочерью в ссылку. О кулинарных способностях Надежды Константиновны ходили легенды. «Однажды она угостила своей стряпней зятя Ленина, Марка Елизарова, — рассказывает Н.Е. Ларинский. — Попробовав предложенное блюдо, он с тихой грустью сказал: «Лучше бы Вы Машу (прислугу) какую завели». После смерти Елизаветы Васильевны в 1915 году и до самого возвращения в Россию супруги питались в заграничном общепите. В.В. Похлебкин не без иронии предположил, что Ленин страдал тяжелым атеросклерозом потому, что Крупская изо дня в день потчевала его своим фирменным блюдом — яичницей из четырех яиц.

В эмиграции признаки диффузного токсического зоба стали особенно отчетли-

## ОШИБКА ИММУНИТЕТА

Болезнь Грейвса (БГ) — наследственное аутоиммунное заболевание, связанное с врожденным дефектом специфических Т-лимфоцитов. Из-за срыва иммунологической толерантности они активируют В-лимфоциты, продуцирующие тиреостимулирующие иммуноглобулины АТ-рТТГ, которые воздействуют на рецепторы к ТТГ и активируют клетки щитовидной железы. Это приводит к выраженному повышению выработки тиреоидных гормонов ( $T_4$  и  $T_3$ ), а также к гипертрофии щитовидки. Женщины страдают БГ примерно в 5 раз чаще мужчин.

# Болезнь Иценко — Кушинга: новая эра медикаментозной терапии!

До последнего времени для приостановки избыточного синтеза кортизола в надпочечниках при эндогенном гиперкортицизме (ЭГ) обычно использовали противогрибковый препарат с побочным эффектом в виде блокирования указанного синтеза, но нормализовать уровень кортизола у многих больных не удавалось. Революция в борьбе с ЭГ произошла в 2020 году, когда стала возможной патогенетическая терапия заболевания. Об этом рассказала Анна Владимировна АНДРЕЕВА, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ «ГКБ имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения Москвы».

— Что такое эндогенный гиперкортицизм?

— Это симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола либо опухолью надпочечника, либо интактным надпочечником при его вторичной стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие аденомы гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации. Данный симптомокомплекс включает проявления таких патологий, как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), остеопороз и др. Вот почему таких больных может успешно лечить только мультидисциплинарная бригада врачей.

В 80–85 % случаев причиной ЭГ является болезнь Иценко — Кушинга (БИК), вызванная аденомой гипофиза с гиперсекрецией АКТГ, стимулирующего кору надпочечников, что запускает непрерывный синтез кортизола.

В 10–20 % случаев источник ЭГ кроется в самих надпочечниках, при этом кортизол продуцируется доброкачественными (кортикостерома) или злокачественными (аденокарцинома) опухолями их коры.

В 5–10 % случаев причиной ЭГ служит АКТГ-эктопированный синдром (ЭС), когда АКТГ продуцируется эктопической опухолью. Симптомы ЭГ — те же, даже ярче, и отличаются они своими специфическими компонентами в зависимости от источника продукции АКТГ.

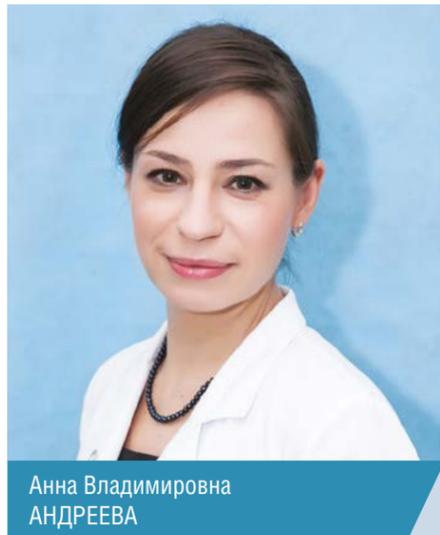
Если при БИК избыточная секреция АКТГ происходит из-за доброкачественной опухоли гипофиза, то при ЭС источником такой гиперпродукции становятся карциноидные опухоли внегипофизарной локализации. Это медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, рак яичников, яичек, легких, мочевого пузыря и так далее.

— Насколько распространена эта патология в Москве?

— Суммарная заболеваемость БИК составляет 2–6 случаев на 1 млн москвичей, а распространенность — около 18,2 больных на 1 млн населения. Эти цифры сопоставимы со статистикой развитых стран, хотя распространенность должна быть выше.

— Наверное, патологии, которые объединяет ЭГ, непросто распознать под маской неспецифических симптомов?

— Это так, но все же уточню, что у 50–60 % больных с ЭГ обнаруживаются такие специфические симптомы, как лунообразное лицо, стрии багрового цвета, жировые отложения на шее и затылке и т.д. Хотя не менее распространены и неспецифические симптомы. В 60–80 % случаев врач видит гипертензию, гипергликемию, малотравматические переломы, отеки, общее ожирение. Вот почему большинство больных ЭГ долго и малоуспешно лечатся у врачей других специальностей, пока приходят к эндо-



Анна Владимировна  
АНДРЕЕВА

кринологу, что приводит к задержке постановки диагноза на несколько лет.

— Какие жизнеугрожающие и трудные для лечения заболевания развиваются вследствие ЭГ?

— Назову некоторые из них. Это неконтролируемая АГ, приводящая к фатальным сердечно-сосудистым катастрофам, длительно декомпенсированный СД на фоне ЭГ, который также способствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Из наиболее фатальных осложнений для наших пациентов очень опасен тромбоэмболический синдром на фоне коагулопатии с возможной массивной тромбоэмболией легочной артерии. Кроме того, всегда следует помнить, что на фоне хронической иммунодепрессии больные ЭГ подвержены высокому риску инфекционных заболеваний и сепсиса.

— Какие же «красные флажки» должны послужить поводом для направления пациента к эндокринологу с целью исключения ЭГ?

— Такие «флажки» описаны в клинических рекомендациях следующим образом:

- это молодые люди с неспецифическими для их возраста заболеваниями и симптомами, в том числе с тяжелым ожирением и некомпенсированным СД, остеопорозом, случайными низкотравматическими переломами, неконтролируемой АГ;
- пациенты любого возраста, у которых эти социально значимые заболевания трудно поддаются лечению;
- женщины с гирсутизмом;
- дети с ожирением и задержкой роста;
- пациенты с выявленными изменениями надпочечников при проведении КТ;
- больные с так называемой ярковыраженной фенотипической картиной ЭГ, проявляющейся вышеупомянутыми специфическими симптомами.

— Какая диагностика доступна в поликлинике для подтверждения ЭГ у пациента?

— Для первичной диагностики ЭГ определяют свободный кортизол в суточной моче и кортизол в слюне в 23 часа, проводят ночной дексаметазоновый тест.

При трех положительных лабораторных результатах, подтверждающих подозрения врача, и выявлении очага гормонпродукции путем инструментальных методов обследования пациент должен быть направлен в специализированное учреждение для решения вопроса о радикальном методе лечения. Золотым стандартом и терапией первой линии БИК является трансназальная аденомэктомия. Предпочтение операции отдается без оглядки на стаж заболевания, а проводится она с согласия пациента. Части больных ЭГ (не достигшим радикального эффекта от нейрохирургического лечения) в качестве второй линии терапии подключают стереотаксическую радиохирургию.

— Что это за операции и кто их в Москве проводит?

— При БИК выполняется нейрохирургическое вмешательство на гипофизе — трансфеноидальная аденомэктомия. Проводится удаление аденомы. Подобные операции должны производиться только тем хирургом, который выполняет не менее 50–55 таких вмешательств в год. Московский пациент может обратиться в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского или в федеральные учреждения Минздрава России — НМИЦ эндокринологии или НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

При обнаружении опухоли надпочечника, когда, например, в развитии ЭГ виновата кортикостерома (опухоль коркового слоя), проводится односторонняя адреналэктомия. Ее выполняет хирург-эндокринолог или обычный хирург с опытом адреналэктомии. В столице такие операции делают в отделениях эндокринной хирургии городских клинических больниц имени Ф.И. Иноземцева, В.В. Вересаева, С.П. Боткина и В.М. Буянова.

Если же ставится диагноз «адренокортикальный рак» или определяется очаг АКТГ-эктопии, пациента оперирует хирург-онколог. Если опухоль нашли в легких — это будет торакальный хирург, если в поджелудочной железе — абдоминальный и так далее.

— Как долго в среднем москвич с ЭГ ждет своего диагноза?

— Примерно до 2018 года ожидание диагноза для столичного пациента с гиперкортицизмом составляло 6–8 лет. Сегодня этот срок сократился до 2,5–3 лет в среднем. Молодым пациентам диагноз устанавливается в течение плюс-минус двух-трех месяцев. Мы гордимся этим достижением нашей эндокринологической службы. Примерно столько же времени ждет своего диагноза больной и в европейских странах.

— Насколько быстро прогрессирует ЭГ и чем оборачивается для больного опоздание с диагностикой?

— Все зависит от причины ЭГ. Например, адренокортикальный рак, достаточно агрессивен, быстро метастази-

рует, обладает высокой метаболической активностью. Соответственно, мы сразу видим развернутую клиническую симптоматику. При выраженной активности патологического процесса и тяжелом ЭГ труднее сохранить контроль над быстро усугубляющимися СД, АГ или остеопорозом. А вот приводящие к БИК аденомы не всегда столь же агрессивны. Ко мне на прием попадали больные, у которых терапевт мог по 10 лет кряду лечить якобы вяло прогрессирующий СД в сочетании с гипертензией и ожирением, а на самом деле у пациента впоследствии подтверждалась болезнь Иценко — Кушинга.

— Что ждет больных после радикального лечения?

— Мы всегда надеемся на ремиссию. Наша цель — ремиссия или вторичный гипокортицизм. Чтобы оценить наступление и длительность ремиссии, эндокринологом амбулаторно-поликлинического учреждения или Эндокринологического диспансера в динамическом режиме проводится мониторинг основных лабораторных показателей активности ЭГ.

К сожалению, у 30–40 % пациентов БИК либо персистирует, либо рецидивирует. Тогда нужно продолжать лечение. Мы уже упоминали о стереотаксической радиохирургии как о второй линии терапии. Однако основным подспорьем в промежутках между различными этапами радикального контроля становятся лекарственные препараты.

В 2013 году для лечения болезни Иценко — Кушинга в России появился единственный официально зарегистрированный препарат — пасиреотид (Сигнифор). В США и Европе он был зарегистрирован годом раньше. Этот аналог соматостатина обладает хорошим антипролиферативным и антисекреторным эффектом в отношении синтеза АКТГ в гипофизе, что, в свою очередь, тормозит выработку кортизола в надпочечниках.

— А как же лечат другие заболевания, связанные с ЭГ, если операция противопоказана или возник рецидив заболевания?

— До 2020 года ситуация с лечением таких пациентов была удручающей: в XIX веке в борьбе с проявлениями ЭГ приходилось использовать *off label* противогрибковый препарат кетоконазол. Блокирование работы ферментов надпочечников, участвующих в синтезе кортизола, является одним из побочных эффектов данного антимикотика. Но у многих больных этот препарат так и не смог нормализовать уровень кортизола, зато нередко оказывал токсическое влияние на печень. Другие лекарственные средства вообще не зарегистрированы в РФ. Ни одного препарата с официальным показанием «синдром Иценко — Кушинга» до настоящего момента не существовало.

## Болезнь жены вождя мирового пролетариата

«Окончание, начало статьи на с. 8»

выми: усилился экзофтальм, возникли потливость, тахикардия, из-за повышения основного обмена снизилась масса тела. Немецкие врачи поставили Крупской диагноз «базедова болезнь» (болезнь Грейвса). Пребывание в санатории деревни Зёренберг в Альпах дало лишь временный эффект, затем наступил рецидив. Примечательно, что Крупскую там лечили всякой симптоматической ерундой (диетой, железом, хинином) и в течение 3 недель — электризацией нервов шейного симпатического ствола (фарадическим током) в наивной надежде уменьшить «толщину шеи», возникшую из-за зоба. Сердцебиение как будто немного успокоилось, но остальные симптомы сохранялись.

В июне 1913 года больной стало хуже, и ее прооперировал профессор хирургии и директор хирургической клиники Бернского университета Эмиль Теодор Кохер (1841–1917) — лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1909 года за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы. Неизвестен объем резекции, но операция шла в течение 3 часов, была сложной и практически безрезультатной.



Вместе с матерью Елизаветой Васильевной

А в 1915 году, после смерти матери, состояние Крупской вновь ухудшилось».

### ОБОЖЖЕННЫЕ НЕРВЫ

Несмотря на плохое самочувствие, после возвращения в Россию Надежда Константиновна с головой ушла в партийную работу — сначала в качестве секретаря Ленина, потом как делегат VI партийного съезда от Выборгской районной думы по списку большевиков. Ей хотелось забыть о семейной драме, связанной с Инессой Арманд. Вот у кого было все — и красота, и пятеро детей, и любовь вождя мирового пролетариата! Все вместе, любовным треугольником, в 1917 году они и прикатили в Россию из эмиграции в одном купе знаменитого пломбированного вагона!

«О теплых связях Ленина с Инессой Надежда Константиновна знала, — вспоминала секретарь Ленина Маргарита Васильевна Фофанова. — На этой почве между ней и Владимиром Ильичом были серьезные разногласия еще до октября. Но особо острый конфликт возник после революции... Крупская заявила: если Ленин не прекратит связь с Арманд, то она уйдет от него. К сожалению, семейная драма стала достоянием ЦК партии и правительства, которые все знали и замечали...»

«Остается лишь удивляться тому факту, что в 1926 году именно Надежда Константиновна стала редактором сборника «Памяти Арманд», чью жизнь шестью годами раньше оборвала холера, — недоумевает Н.Е. Ларинский. — Сам Ленин копаться в грязном белье соратников не любил, считая любовные связи их частным делом». На пике семейного конфликта Крупская под именем Агафьи Атамановой отправилась на пароходе «Красная Звезда» в агитацион-

ную экспедицию, во время которой у нее возник приступ боли в сердце и аритмии на почве тиреотоксикоза.

Начиная с 1921 года супруги все больше времени проводят в Горках. 17 марта 1923 года Крупская передала Сталину, что «Владимир Ильич переживает невероятные страдания», «дальше так жить невыносимо», и попросила «не отказывать Ильичу в его просьбе», то есть привезти цианистый калий! Уход за Лениным был безукоризненным. Крупская учила его заново писать, диктовала упражнения по букварю, хотя временами лишенный речевой коммуникации вождь раздражался при появлении жены, которая была от этого в отчаянии.

Смерть Ленина оказалась самым сильным потрясением в ее жизни. Впервые после своей потери Крупская пришла на заседание Наркомпроса 3 февраля 1924 года. «Похудела донельзя за это время — какая-то тень. Ей, видно, было очень тяжело от соблазнительных взглядов украдкой», — писала современница. Сталин, настоявший на бальзамировании тела вождя, приготовил его вдове многолетнюю пытку созерцанием «нетленных мощей». Любая подобная



Домашняя идиллия

«встреча» была для нее ударом. По словам академика Бориса Ильича Збарского, главного хранителя мумии вождя, Крупская в последний раз посетила мавзолей в 1938 году, за несколько месяцев до своей смерти. Постояла у саркофага и сказала: «Он все такой же, а я так старею...»

### НЕ ЛЕЧИТЕСЬ У БОЛЬШЕВИКОВ

После смерти Ленина жизнь вдовы изменилась. В 1926 году она жаловалась: «Меня беспрерывно травят по партийной линии, да еще как травят... теперь... не церемонятся со мной и всячески подчеркивают свое неуважение. Ставят мне в упрек, что я дворянского происхождения». В эти дни, по словам Л.Д. Троцкого, она якобы сказала: «Если бы Володя был жив, он бы сидел сейчас в тюрьме». Крупская жаловалась близким: «Нервы у меня как струны, болят, будто обожженные...»



Вдова вождя: диагноз налицо

Из соображений безопасности вдова Ленина не могла совершать поездки к европейским врачам — выдающемуся немецкому эндокринологу Карлу Харко фон Ноордену (1858–1944) или крупнейшему терапевту и кардиологу того времени Фридриху Краусу (1858–1936), у которых любила лечиться советские вожди. А ведь она привыкла получать медицинскую помощь за границей — такова была установка ее мужа.

Революционер Николай Владиславович Валентинов (Вольский) вспоминал: «В случае болезни Ленин обычно обращался к очень хорошим врачам или знаменитостям. У брата своего Дмитрия он не стал бы лечиться. Из Женевы в конце 1903 года он ездил в Лозанну к медицинскому светилу — доктору Мермоду. В Париже оперировать сестру Марию от аппендицита позволил только в хорошей клинике известному хирургу — доктору Дюбуше. Крупскую, страдавшую базедовой болезнью, свез из Кракова в Берн к знаменитому специалисту Кохеру».

В полном собрании сочинений Ленина есть письмо 1913 года Максиму Горькому, которого взялся лечить доктор Манухин: «Известие о том, что вас лечит новым способом большевик, хотя и бывший, меня, ей-ей, обеспокоило. Упаси, Боже, от врачей-товарищей вообще, врачей-большевиков в частности! Право же, в 99 случаях из 100 врачи-товарищи «ослы», как мне раз сказал хороший врач. Уверяю вас, что лечиться (кроме мелочных случаев) надо только у первоклассных знаменитостей. Пробовать на себе изобретение большевика — это ужасно!»

О врачах-коммунистах Ленин говорил: «Возможно, что они умеют написать прокламацию и произнести речь на митинге, но медицинских знаний у них, конечно, нет никаких. Откуда им быть у них, когда они их не приобретали, практики не имели, а занимались политикой? Я хочу иметь дело с настоящими врачами, специалистами, а не с невеждами». А всем видам лечения в «мелочных случаях» вождь предпочитал отдых и усиленное питание. О младшей сестре Марии Ильиничне писал матери 24 августа 1909 года: «Я ей советую усиленно пить больше молока и есть простоквашу. Она себе готовит ее, но, на мой взгляд, недостаточно все же подкармливает себя: из-за этого мы с ней все время ссоримся».

Заболевших товарищей, включая Крупскую, Ленин отправлял на отдых с усиленным питанием. А после революции посылал страждущих большевиков на лечение за границу и выделял остродефицитную валюту для оплаты консультаций европейских светил. И вдруг медицинское обслуживание за границей стало для Крупской недоступно!



В Горках на закате дней

В начале 1930-х годов, несмотря на внешние знаки почитания (пост заместителя народного комиссара просвещения, членство в ЦК, награждение орденами Красного Знамени и Ленина), она сетует: «Я чувствую себя прескверно, и физически, и вообще». В мае 1934 года Крупскую прооперировали по поводу тиреотоксического зоба в хирургическом отделении Кремлевской больницы. Ленин бы отправил ее в Швейцарию! Тем временем умирают его сестры: в 1935 году — Анна, а в 1937 году — Мария, проживавшая вместе с Надеждой Константиновной. Эта потеря надолго вывела последнюю из равновесия, «неотступно, как призрак, преследуя Крупскую...»

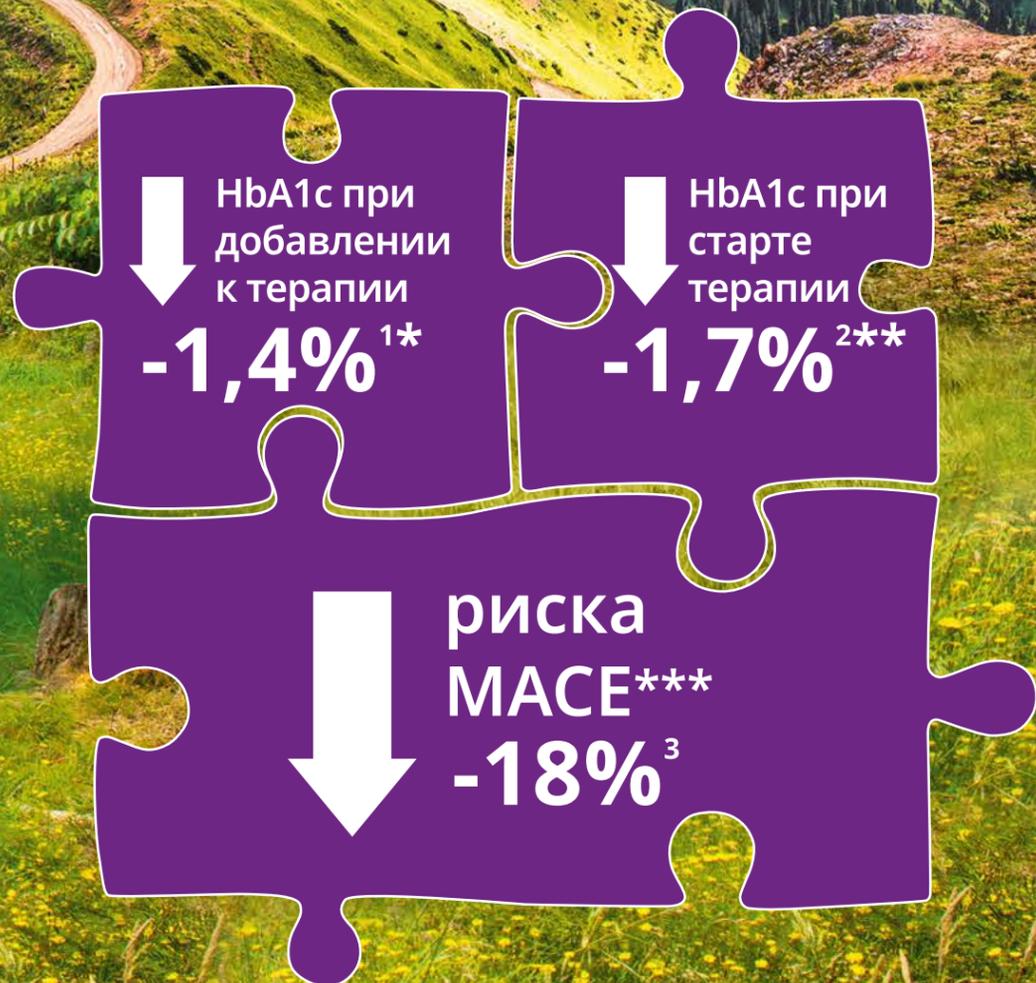
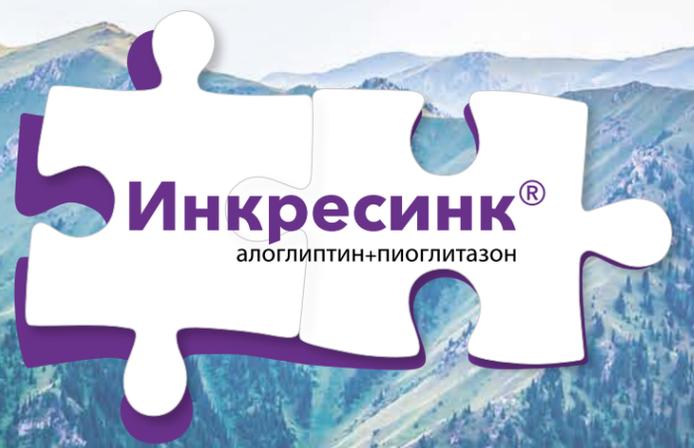
### ПОСЛЕДНИЙ ЗАВТРАК

23 февраля 1939 года после заседания Совнаркома РСФСР Крупская поехала в санаторий ЦК ВКП(б) в Архангельском, сообщает Н.Е. Ларинский, чтобы отпраздновать свое семидесятилетие в воскресенье, 25 февраля. Но уже 24-го с утра в Архангельское потянулись гости. После завтрака с пельменями, киселем и особо вкусным тортом, присланным Сталиным (Надежда Константиновна была сладкоежкой!), у именинницы возникли рвота и интенсивная боль в животе без четкой локализации. Личный секретарь Крупской Вера Соломоновна Дридзо (1902–1991) вызвала консультанта Лечсанупра Кремля профессора Михаила Борисовича Когана (через 15 лет он попадет в знаменитые сталинские списки врачей-вредителей). Он заподозрил пищевую токсикоинфекцию и, помимо всего прочего, зачем-то порекомендовал горячую грелку на живот. Боль не только не уменьшилась, а стала нарастать.

В Архангельское вызвали консультантов Кремля — профессоров Алексея Дмитриевича Очкина и Михаила Петровича Кончаловского, диагностировавших приступ острого аппендицита. Больную направили в хирургическое отделение Кремлевской больницы. По дороге в Москву у нее возник пароксизм трепетания предсердий. В хирургическом отделении Крупскую снова осмотрел А.Д. Очкин вместе с профессором С.А. Спасокукоцким. Они решили, что произошли «закупорка склерозированных сосудов кишечника и последующее общее воспаление брюшины», то есть тромбоз сосудов брыжейки. От оперативного лечения из-за возраста и тяжести состояния пациентки отказались. И тем самым приговорили ее к медленной мучительной смерти.

25 февраля состояние Крупской расценивалось как крайне тяжелое, а интенсивной терапии в современном виде еще не существовало. Наблюдались выраженная интоксикация, гемодинамические расстройства, сильная боль, от которой больная теряла сознание... Вокруг царил суеверный хаос: проводились консультации, производились анализы крови, записывалась электрокардиограмма (трепетание предсердий сохранялось).

26 февраля Крупская пришла в сознание, но жаловалась на сильную боль в животе. Новый консилиум пришел к выводу о развитии перитонита и категорически отклонил «полезность оперативного лечения». Ночью Крупской не стало. При вскрытии А.И. Абрикосов обнаружил тромбоз верхней брыжеечной артерии, чем и объяснялась фатальная картина абдоминальной катастрофы. С.А. Спасокукоцкий, В.Н. Виноградов, А.Д. Очкин и А.А. Бусалов направили на имя И.В. Сталина заключение: «По опыту хирургов, излечение после операции при подобном диагнозе наблюдалось исключительно редко у крепких людей. В данном случае, при глубоком поражении всех важнейших органов и в возрасте 70 лет, операция была абсолютно недопустима...»



# Новый подход к преодолению инсулинорезистентности

\*Добавление Инкресинка (25 мг / 30 мг) к стабильной дозе метформина  $\geq 1500$ , при исходном уровне HbA1c 8,5%.  
\*\*Назначение Инкресинка (25 мг/30 мг) пациентам без предшествующей сахароснижающей терапии, при исходном уровне HbA1c 8,8%.  
\*\*\*Конечная точка MACE — большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.  
1. DeFronzo R.A., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May; 97 (5): 1615-22. 2. Rosenstock J., et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406-2408. 3. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E.; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). Am Heart J. 2008 Apr;155(4):712-7.  
Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.  
Информация для медицинских и фармацевтических работников.



100824  
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,  
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.  
Факс: +7 (831) 430-72-13,  
www.stada.ru.



Для просмотра инструкции по применению отсканируйте QR-код:

Больше информации на сайте [www.endocrinology.ru](http://www.endocrinology.ru) - отсканируйте QR-код!



## Хроническая болезнь почек: угол обзора 360°

&lt;&lt;&lt; Окончание, начало статьи на с. 4

действие не только в условиях диабетической нефропатии, но и при широком спектре других заболеваний, вызывающих ХБП? Ответы были получены в исследовании III фазы DAPA-CKD. Оно продолжалось 2,4 года, завершилось в 2020 году и было посвящено дапаглифлозину.

Участниками этого КИ стали пациенты кардиологического (ХСН, гипертония, перенесенный инфаркт или инсульт) и нефрологического профиля как с СД 2 типа, так и без него. А также больные не только с диабетической нефропатией (58 % участников), но и со многими другими заболеваниями почек негликемического генеза — гипертонической нефропатией (16 %), хроническим гломерулонефритом (16 %), хроническим пиелонефритом, хроническим интерстициальным нефритом, IgA-нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом, мембранозной нефропатией и др.

В DAPA-CKD проверялась гипотеза о том, что лечение дапаглифлозином в дозировке 10 мг в сутки превосходит плацебо в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХПН, а также с СД 2 типа или без него, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны в качестве базовой терапии. В КИ участвовали 4,3 тысячи пациентов старше 18 лет из 386 центров в 21 стране. У всех больных рСКФ находилась в интервале 25–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Соотношение альбумина к креатинину в моче составляло от 200 до 5000 мг/г. Средний возраст участников — 61,8 года, у 40 % были диагностированы кардиологические заболевания и у 67 % — СД 2 типа.

Первичной комбинированной ренально-сердечной конечной точкой было ухудшение функции почек, определяемое как устойчивое снижение рСКФ более чем на 50 %, или начало терминальной стадии заболевания почек, или смерть в результате заболевания почек либо ССЗ. Дапаглифлозин показал беспрецедент-

ное — на 39 %! — снижение риска событий комбинированной первичной конечной точки. Достоверное уменьшение было зафиксировано и для всех ее компонентов, включая кардиологические и нефрологические составляющие.

На 44 % снизился риск почечной конечной точки, включающей уменьшение рСКФ более чем на 50 %, начало терминальной стадии заболевания почек либо «почечную смерть» в результате заболевания почек или ССЗ. Это открытие оказалось самым значимым достижением в лечении ХБП более чем за 20 лет. Другой важнейший результат исследования DAPA-CKD заключался в том, что в группе дапаглифлозина риск смерти от любых причин снизился на 31 %. Что же касается кардиопротективного эффекта дапаглифлозина, оказалось, что риск достижения кардиологической конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу ХСН, уменьшился на 29 %.

## НЕОБЫЧНАЯ СУДЬБА

Столь мощные нефро- и кардиопротективные эффекты дапаглифлозина выявлялись независимо от характера болезни почек, вызвавшей ХБП, а также от того, страдал ли участник исследования СД 2 типа. Например, уровень альбуминурии достоверно снижался на 47 % у больных с СД 2 типа и на 34 % — без него. Под влиянием дапаглифлозина риск смерти по причине хронического гломерулонефрита сократился на 70 %, IgA-нефропатии — на 71 %.

Дапаглифлозин обеспечивал круговую защиту от самых разных нефрологических патологий, отсюда и название доклада Жанны Давидовны — «Хроническая болезнь почек 2022: угол обзора 360°».

— У исследования DAPA-CKD оказалась необычная судьба, — сообщила Ж.Д. Кобалава. — Оно было прервано досрочно по решению этического комитета из-за доказанной высокой эффективности препарата. В истории КИ такое случается редко. Работу планировалось остановить,

когда произойдет 681 событие первичной конечной точки, а относительный риск ее достижения в результате лечения дапаглифлозином снизится более чем на 22 %. Между тем этот показатель уменьшился на целых 39 % задолго до запланированного завершения работы. Таким образом, дапаглифлозин снижал риск достижения первичной комбинированной точки и ряда вторичных комбинированных точек у больных с ХБП как диабетического, так и недиабетического генеза.

Безопасность препарата оказалась близкой к плацебо. В контрольной группе доля пациентов, прекративших прием дапаглифлозина из-за побочного эффекта или серьезного нежелательного явления, составила 5,7 и 33,9 % соответственно. А в группе дапаглифлозина — 5,5 и 29,5 %. Отличия внутри этих пар оказались незначительными. Диабетический кетоацидоз и тяжелая гипогликемия не были зарегистрированы ни у одного пациента, получавшего дапаглифлозин.

## КАРДИОРЕНАЛЬНАЯ ПРОТЕКЦИЯ

По итогам исследования III фазы DAPA-CKD в апреле 2021 года дапаглифлозин был зарегистрирован в США для лечения ХБП у пациентов с риском ее прогрессирования независимо от наличия СД 2 типа. В октябре того же года Минздрав РФ зарегистрировал аналогичное почечное показание. Дапаглифлозин был разрешен к применению для лечения ХБП у взрослых с риском ее прогрессирования для уменьшения рисков устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХПН, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу ХСН.

Кардиологическое показание к использованию дапаглифлозина сформулировали следующим образом: ХСН (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых для уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Все эти показания относились к пациентам как с СД 2 типа, так и без него. В то же время, согласно российским рекомендациям, дапаглифлозин противопоказан больным с рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также

тем, у кого терминальная стадия ХПН требует проведения диализа.

Дапаглифлозин повторил судьбу эмпаглифлозина, то есть начал применяться как чисто кардиологический препарат, но при этом пошел дальше в расширении показаний к применению. И в результате оказался первым и пока единственным противодиабетическим средством, которое может использоваться у нефрологических пациентов независимо от того, страдают ли они диабетом. Примечательно, что показания к применению дапаглифлозина не ограничились диабетической нефропатией, а относились к ХБП, которая покрывает целый спектр поражений почек в отношении их эпидемиологии.

Вторым глифлозином с подобными же почечными показаниями, возможно, станет эмпаглифлозин. В продолжающемся исследовании EMPA-KIDNEY оценивается влияние этого иНПГЛТ2 на прогрессирование болезни почек и риск сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с установленной ХБП при наличии СД и без него. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) уже присвоило статус ускоренного рассмотрения заявке на применение эмпаглифлозина для лечения ХБП, что демонстрирует острую необходимость в расширении арсенала лекарств для борьбы с этим заболеванием. Публикация результатов EMPA-KIDNEY ожидается до конца 2022 года.

— Таким образом, — подытожила свое выступление Ж.Д. Кобалава, — результаты КИ продемонстрировали потенциал дапаглифлозина для терапии пациентов с ХПН, которые нуждаются в улучшенных вариантах лечения и кардиоренальной протекции. Добавлю также, что исследование DECLARE-TIMI 58, DAPAHF и DAPA-CKD открыли нам три стороны ХБП как единой кардио-, нефро- и метаболической патологии и выявили способ контролировать все составляющие данного заболевания одним и тем же препаратом. 🌟

Александр Рылов, к.м.н.

## АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

## Болезнь Иценко — Кушинга: новая эра медикаментозной терапии!

&lt;&lt;&lt; Окончание, начало статьи на с. 9

Лишь в 2020 году в Европе и США после успешного многоцентрового клинического испытания был зарегистрирован осилодростат (Истуриса, производитель — компания Рекордати) — первый препарат для терапии ЭГ (в том числе синдрома Иценко — Кушинга), ингибитор 11β-гидроксилазы. Этот фермент катализирует конечную стадию биосинтеза эндогенного кортизола.

Клинические исследования с участием 246 пациентов с синдромом Кушинга до-

казали, что в результате лечения осилодростатом уровень кортизола в крови быстро нормализуется и купируются метаболические компоненты ЭГ. Вследствие чего приходят в норму гликемия, артериальное давление и минеральный обмен, снижается риск переломов, останавливается рост жировой ткани.

Словом, все клинические проявления ЭГ сходят на нет. Качество жизни улучшается, риск смерти, например по кардиологическим причинам, уменьшается.

До 2018 года ожидание диагноза для москвича с гиперкортицизмом составляло 6–8 лет. Сегодня этот срок сократился до 2,5–3 лет

У осилодростата хороший профиль переносимости без токсического влияния на печень. Советую коллегам при назначении этого средства контролировать уровень кортизола в крови и показатели минераль-

ного обмена, чтобы избежать риска развития надпочечниковой недостаточности.

Помимо синдрома Иценко — Кушинга, осилодростат может быть эффективным и при других патологических процессах, приводящих к ЭГ, в том числе при рецидивирующем или персистирующем течении болезни Иценко — Кушинга.

Регистрация препарата Истуриса в России ожидается в 2023 году. Уверена, что с помощью этого инновационного средства мы значительно улучшим лекарственную терапию российских больных эндогенным гиперкортицизмом. 🌟

Роман Кириллов, к.м.н.

Московская  
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ

3 (11) 2022

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор:  
Леонид Маркович Наумов

Бесплатная подписка на газету

## РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Михаил Борисович Анциферов  
Шеф-редактор: Л.Ю. Моргунов

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева  
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова

Дизайн и верстка: Ю.В. Перевиспа  
Корректор: А.С. Савельев

Директор по рекламе: А.В. Донских  
Руководитель проекта: О.А. Строковская

<http://abvpress.ru/registration>

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

И УЧРЕДИТЕЛЯ:  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15,  
тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

## ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород,  
Окский съезд, 2, к. 1  
Заказ № 222036

Общий тираж 6300 экз.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС 77-78048 от 04.03.2020.

Категорически запрещается полная или частичная  
перепечатка материалов без официального согласия  
редакции. Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов. Ответственность за достоверность  
рекламных объявлений несут рекламодатели.