

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив .....	6
Список сокращений и условных обозначений .....	8
Введение .....	10
<b>Глава 1. Острые и хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: бремя инсулинорезистентности и глюкозолипотоксичности.</b>	
<i>М.М. Танащян, К.В. Антонова</i> .....	11
1.1. Эпидемиология и факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа .....	12
1.2. Хронические цереброваскулярные заболевания при метаболических нарушениях .....	15
1.3. Когнитивные нарушения при сахарном диабете .....	19
1.4. Профилактика нарушений мозгового кровообращения .....	21
1.5. Данные собственных исследований, посвященных проблеме цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете 2-го типа и ожирении .....	22
1.6. Инсулинорезистентность у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями .....	28
Список литературы .....	31
<b>Глава 2. Клинические и патогенетические аспекты эпикардиальной жировой эктопии.</b> <i>Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов</i> .....	37
Список литературы .....	53
<b>Глава 3. Модифицированная философия развития и лечения ожирения и хронической сердечной недостаточности, или Рискуют тот, кто не оценивает риски.</b> <i>О.В. Цыганкова, А.С. Аметов</i> .....	60
3.1. Хроническая сердечная недостаточность и ожирение: распространенность, современные классификационные подходы .....	60
3.2. Ассоциации хронической сердечной недостаточности и ожирения: известные патогенетические параллели и новые меридианы .....	63
3.3. «Парадокс ожирения» у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	67
3.4. Успехи и разочарования различных терапевтических подходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ожирением .....	70
Список литературы .....	80

<b>Глава 4.</b> Современная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у пациентов с ожирением, или «Команда, без которой нам не жить». <i>О.В. Цыганкова, А.С. Аметов</i> . . . . .	85
4.1. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины) . . . . .	85
4.2. Ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (валсартан + сакубитрил) . . . . .	88
4.3. Инкретинотропная терапия . . . . .	91
4.4. Заключение . . . . .	91
Список литературы . . . . .	92
<b>Глава 5.</b> Ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени: триумvirат тяжелых эпидемий. <i>С.В. Туркина, А.С. Аметов</i> . . . . .	95
Список литературы . . . . .	119
<b>Глава 6.</b> Клинические и патогенетические аспекты органной жировой эктопии: почки. <i>Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов</i> . . . . .	133
Список литературы . . . . .	149
<b>Глава 7.</b> Ожирение и микробиом. <i>З.Ш. Павлова, А.С. Аметов, А.А. Камалов, Я.А. Орлова</i> . . . . .	155
7.1. Лечение . . . . .	161
7.2. Заключение . . . . .	165
Список литературы . . . . .	165
<b>Глава 8.</b> Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна: <i>circulus vitiosus</i> . <i>О.П. Пьяных, Д.Д. Лебедева</i> . . . . .	168
8.1. Ожирение как фактор риска синдрома обструктивного апноэ сна . . . . .	171
8.2. Синдром обструктивного апноэ сна как фактор риска ожирения . . . . .	173
8.3. Клиническая картина . . . . .	175
8.4. Диагностика . . . . .	177
8.5. Принципы терапии . . . . .	180
8.6. Клинический пример . . . . .	181
8.7. Заключение . . . . .	185
Список литературы . . . . .	187
Предметный указатель . . . . .	189

## Глава 1

# **ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ: БРЕМЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ГЛЮКОЗОЛИПОТОКСИЧНОСТИ**

*М.М. Танашиян, К.В. Антонова*

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [1, 2]. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) характеризуются высокой летальностью, находясь на 2-м месте среди причин смерти в мире, и являются частой причиной стойкой утраты трудоспособности и социальной дезадаптации пациентов [3]. Летальность острого периода НМК достигает 35%, в течение года после развития инсульта погибают 50% больных [4]. Повторный инсульт случается в 17% случаев в следующие 5 лет [5]. Почти 22% пациентов, переживших НМК, не способны передвигаться без помощи, 26% становятся функционально зависимы [6]. Необходимо подчеркнуть, что до 90% инсультов потенциально предотвратимы при условии своевременных эффективных интервенций [7]. Наиболее важными модифицируемыми факторами являются повышенное артериальное давление (АД), курение, гипергликемия, отсутствие физической активности, избыточная масса тела или ожирение. Другие модифицируемые факторы риска включают социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, определенные медикаменты. К немодифицируемым факто-

рам риска относят возраст, наследственность, национальность, пол [8], неустранимость которых, а также недостаточная эффективность мер коррекции модифицируемых факторов риска способствуют развитию повторных инсультов.

Несмотря на глобальные превентивные стратегии, отмечается увеличение бремени инсульта в мире за последние 25 лет. Самые высокие уровни показателя «Disability-adjusted life year» и смертности от НМК отмечены в России и восточноевропейских государствах. «Disability-adjusted life year» (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности — показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни») рассчитывается как сумма потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в популяции и потерянных лет жизни в связи с инвалидностью [9]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. заболевания сердца и инсульт останутся основными причинами смерти во всем мире (Информационный бюллетень № 310, Всемирная организация здравоохранения, май 2014 г.). Расходы на лечение больных со всей (острой и хронической) цереброваскулярной патологией достигают 20% всех затрат на здравоохранение в России [10].

## **1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

К важнейшим факторам риска инсульта относятся ожирение и сахарный диабет (СД) [11, 12]. Эпидемический рост распространенности [13, 14], отсутствие своевременной диагностики и лечения не менее половины случаев СД [15, 16] создают условия для возрастающего влияния СД на бремя сердечно-сосудистой патологии во всем мире.

Глобальные меры, предпринимаемые медицинским сообществом, направлены на коррекцию значимых факторов риска с целью снижения частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности НМК. Однако наряду со значимыми успехами в нормализации систолического АД и уменьшении распространенности курения прогрессирующее увеличение числа метаболических расстройств: ожирения, предиабетических нарушений углеводного обмена и СД — сыграло негативную роль в этой положительной тенденции. Распространенность больных СД среди больных НМК удвоилась за период с 1995 по 2012 г. и продолжает нарастать [17]. По данным Y. Béjot и соавт. от 2010 г., лица

с СД составляли 10–20% больных с НМК [18]. Согласно публикациям 2019 г., больные СД могут составлять до 50% и даже более от числа больных с острыми НМК, при этом у них может регистрироваться большая частота неблагоприятных клинических исходов по сравнению с лицами без СД [19]. До 60–70% больных с инсультом имеют анамнез нарушений углеводного обмена (СД или предиабет) [20], что увеличивает риск повторных НМК [21].

Наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) к основным причинам повышенной заболеваемости и смертности людей, страдающих СД, относятся сосудистые заболевания мозга [22]. В общей популяции острая коронарная патология чаще является причиной смерти, чем НМК. Напротив, в структуре причин смерти пациентов с СД инсульты составляют 12,17%, занимая 2-е место после хронической сердечной недостаточности, тогда как инфаркт миокарда (ИМ) — 4,37%, располагаясь на 7-м месте [23].

Распространенность и заболеваемость ЦВЗ в России также выше этих показателей для ИМ у больных СД как 1-го, так и 2-го типа (СД 2-го типа). При СД 2-го типа заболеваемость ЦВЗ в 2016 г. составила 25,9 случая, ИМ — 14,7 случая на 10 тыс. взрослых пациентов, а распространенность соответственно 428,8 и 354,3 случая на 10 тыс. взрослых пациентов с СД. При этом с 2013 по 2016 г. отмечено уменьшение новых случаев ЦВЗ при СД 2-го типа с 29,4 до 25,9 (на 3,5) случая на 10 тыс. взрослых пациентов. Аналогичные тенденции к снижению заболеваемости отмечены для ИМ, однако при меньшей частоте новых случаев отмечено большее снижение заболеваемости ИМ: с 19,2 до 14,7 (на 4,5) на 10 тыс. взрослых пациентов [24].

Влияние СД на риск ССЗ изучается длительное время [25–29]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований (Sarwar N. et al., 2010 г.), наличие СД увеличивает риск сосудистых событий вдвое: риск ишемического инсульта (ИИ) увеличивается в 2,27 раза, превышая риск развития геморрагического инсульта. Наибольшее повышение риска инсульта при наличии СД характерно для людей молодого и среднего возраста (от 40 до 59 лет). Женский пол также увеличивает риск развития НМК [30].

Пациенты с СД имеют более высокий риск смерти и ССЗ, чем население в целом. А. Rawshani и соавт. (2018 г.) поставили перед собой вопрос, можно ли снизить или полностью исключить повышенный риск смерти и сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД 2-го типа. Среднее время наблюдения среди всех участников исследова-

ния составляло 5,7 года, в течение которых произошло 175 345 смертей. Среди пациентов с СД 2-го типа избыточный риск исходов снижался ступенчато для каждой переменной фактора риска, таких как повышенный уровень гликированного гемоглобина, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), альбуминурия, курение и повышенное артериальное давление. Среди пациентов, у которых все 5 переменных находились в пределах целевых диапазонов, относительный риск (ОР) смерти от любой причины по сравнению с контрольной группой составляло 1,06 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,12], для острого ИМ ОР 0,84 (95% ДИ 0,75–0,93), а ОР инсульта составляло 0,95 (95% ДИ 0,84–1,07). У пациентов с СД 2-го типа уровень гликированного гемоглобина  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) за пределами целевого диапазона был самым сильным предиктором инсульта и острого инфаркта миокарда; курение было самым сильным предвестником смерти. Показательно, что даже при контроле всех факторов риск НМК у больных СД увеличивается на 22% в возрасте моложе 55 лет. При наличии других факторов риска вероятность возникновения инсульта у лиц с СД 2-го типа в возрасте 55–65 лет увеличивается в 2,79 раза, у лиц моложе 55 лет — в 6,23 раза. Наиболее значимыми предикторами инсульта являются повышенный уровень  $HbA_{1c}$  и систолического АД, большая длительность СД 2-го типа, низкая физическая активность и фибрилляция предсердий [31].

В обширном спектре этиопатогенетических механизмов возникновения ишемических инсультов (ИИ) большая роль отводится патологии экстракраниальных артерий (в основном атеросклеротического генеза) [32]. Так, каротидный атеросклероз рассматривается в качестве ведущего этиологического фактора ИИ [33]. Наличие СД, в свою очередь, является независимым фактором риска каротидного атеросклероза [34].

Наличие СД оказывает влияние и на патофизиологию острого НМК. Показана ассоциация между СД и ранним неврологическим ухудшением [35, 36], большим числом коморбидных состояний [37], инвалидизацией и увеличением летальности инсульта в исследованиях типа «случай–контроль» и в когортных исследованиях [38–40]. Проблема ИИ при СД не исчерпывается только повышенными рисками и поиском путей их коррекции. Механизмы, которые приводят к реализации такого риска, а также факторы, способствующие менее благоприятному течению инсульта у больных СД, недостаточно изучены.

## **1.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ**

Достижения современной ангионеврологии позволяют увеличить выживаемость при инсульте, что косвенным образом может способствовать росту в популяции доли больных, перенесших НМК. К увеличению распространенности ЦВЗ может приводить и увеличение продолжительности жизни на фоне улучшения оказания помощи больным с различными заболеваниями как сосудистого, так и несосудистого генеза.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность не только рассматривается как фактор риска ИИ, но и сопровождается развитием и прогрессированием неврологических и психических расстройств и, как следствие, социальной дезадаптации и инвалидизации. Постепенно нарастающие хронические ЦВЗ, обусловленные снижением перфузии головного мозга, приводят к прогрессирующим изменениям вещества мозга, развитию таких неврологических нарушений, как расстройства походки и функции тазовых органов, эмоциональные нарушения и снижение когнитивных функций [41].

Наличие СД ассоциировано с риском развития широкого спектра гетерогенных когнитивных нарушений и деменции [42]. Помимо гипергликемии, ожирение является фактором развития хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (англ. lacunar disease) [43]. Показано, что ожирение, кроме того, ассоциировано с меньшим объемом серого вещества у лиц старше 60 лет [44].

Хронические сосудистые заболевания головного мозга развиваются как вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т.ч. и «немых» инфарктов головного мозга), так и медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга (хроническая ишемия мозга). Атеросклеротическая энцефалопатия характеризуется комплексом диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера, обусловленного атеросклерозом сосудов (прежде всего атеросклеротическим стенозом и окклюзией брахиоцефальных артерий).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяются расширение субарахноидальных пространств (гранулярная атрофия коры), малые инфаркты в глубоких отделах полушарий (часто клинически «немые»), мозжечке, мосте.

В основе поражения вещества головного мозга в этом случае лежит поражение сосудов на трех уровнях: экстракраниальных, интракрани-

альных артерий и микроциркуляторного русла. Поражения крупных и мелких сосудов как имеют общие черты, так и обладают уникальными характеристиками. В дополнение к более крупным ИИ, вызванным тромбозом в сонных или позвоночных артериях, микрососудистые изменения приводят к небольшим областям ишемии и микрокровоотечений (микрогеморрагий). После возникновения заболевания крупных сосудов поражение мелких сосудов обычно прогрессирует медленно в течение многих лет. С течением времени это приводит к формированию конечных органных эффектов: хроническому воспалению, гипоперфузии, нарушению интеграции и функции гематоэнцефалического барьера, развитию больших и малых инфарктов, микрокровоизлияний и формированию когнитивного дефицита. Эта скорость прогрессирования и частота больших и малых ишемических событий увеличиваются при старении и наличии сосудистых факторов риска. Более того, наличие хронических ЦВЗ рассматривается в настоящее время как «предлюдия к инсульту» [45].

Несмотря на большой объем доступных данных, хроническая церебральная гипоперфузия не имеет оперативного определения. Согласно А. Ciacciarelli и соавт. (2020), термин «гипоперфузия» соотносится с понятиями «недостаточного кровотока», «дефектов перфузии» или «дисфункции ауторегуляции». Это явление может влиять на весь мозг или определенные области. Ряд клинических расстройств, включая сердечную недостаточность, гипотензию, атеросклероз крупных или мелких сосудов, стеноз сонной артерии, вызывает прогрессирующее поражение головного мозга вследствие хронической гипоперфузии. Клиническая значимость ее проявляется главным образом в виде нейрокогнитивных расстройств, связанных с нейровизуализационными изменениями. Имеющиеся данные подтверждают концептуальную основу, которая рассматривает хроническую церебральную гипоперфузию как наиболее вероятный патогенетический механизм развития нейрокогнитивных расстройств [46].

Патофизиология нейронального повреждения в условиях хронической гипергликемии не вполне ясна. При исследовании влияния различных метаболических нарушений гипергликемия была ассоциирована с худшим функциональным исходом инсульта. Повышенное содержание глюкозы может оказывать прямое токсическое воздействие на ишемизированные нейроны [47]. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что вызванные гипергликемией изменения церебральных сосудов, особенно дисфункция

гематоэнцефалического барьера, могут являться причинами неблагоприятного исхода инсульта [48].

С точки зрения патофизиологии ишемических НМК при СД целесообразно учитывать не только подтип ИИ, но и размер окклюзированной артерии. Для ИИ при СД характерно вовлечение не только больших, но и малых сосудов. У пациентов с СД часто наблюдаются множественные постишемические очаги в различных отделах мозга [49]. Кроме того, асимптомные лакунарные инфаркты часто выявляются в базальных ганглиях и стволе мозга при нейровизуализации. В частности, болезнь малых сосудов (церебральная микроангиопатия), включающая лакунарные инфаркты, поражение белого вещества и церебральные микрокровоизлияния, продемонстрировала не только взаимосвязь с заболеваемостью ИИ, но и с прогрессированием диабетической микроангиопатии и деменции [50]. Особая роль в патогенезе хронической ишемии мозга отводится развитию ишемического каскада и нарушений церебральной микрогемодинамики [51].

Инсулинорезистентность (ИР), ассоциированная с ожирением и лежащая в основе патогенеза СД 2-го типа, является основой формирования факторов риска, приводящих к атеросклеротическим сосудистым событиям. ИР объединяет дислипидемию с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением концентрации ингибитора-1 активатора плазминогена, фибриногена, молекул межклеточной адгезии, маркеров воспаления, диметиларгинина (эндогенного ингибитора фермента синтазы оксида азота), повышением тонуса симпатической нервной системы [52]. Эффекты хронической гипергликемии, в том числе и отложенные, хорошо известны под названием «метаболической» или «гликемической памяти» (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям не вызывает сомнений тесная взаимосвязь ИР и липотоксичности в патогенезе ожирения и СД 2-го типа [53]. Следует особо отметить, что сумма негативных последствий изолированных глюкозо- и липотоксичности меньше эффектов глюкозолипотоксичности [54]. ИР определяют как распространенный фактор риска атеротромбоза, системного воспаления, дислипидемии, гипофибринолиза, дисфункции эндотелия, процессов атерогенеза [55], что, как отмечено выше, лежит в основе развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии в целом. Дисфункция эндотелия является универсальным механизмом патогенеза хронической ишемии мозга [56].