

# ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, БОЛЕЗНЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОЖИРЕНИЕМ: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Е. Г. Старостина

Кафедра эндокринологии факультета усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

**Аннотация:** В статье представлен взгляд эндокринолога на причины смерти больных с наиболее распространенными видами эндокринной патологии – болезнями щитовидной железы, сахарным диабетом и ожирением. Критически проанализированы тенденции последних лет в принципах регистрации причин смерти при сахарном диабете, подчеркивается необходимость дифференцированного подхода к понятиям «ассоциация заболеваний» и «причинно-связанные заболевания».

**Ключевые слова:** смертность, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, ожирение, причины смерти

## CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, THYROID DISORDERS AND OBESITY: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE

E. G. Starostina

**Abstract:** The paper presents the point of view of an endocrinologist to causes of death in patients with most prevalent endocrine disorders, such as thyroid disease, diabetes mellitus and obesity. The author critically analyzes the trends of the last years in the principles of registration of causes of death in diabetes mellitus, emphasizing the need to differentiate between “associated diseases” and “etiologically related diseases”.

**Keywords:** mortality, diabetes mellitus, thyroid disease, obesity, causes of death

<http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2018-4-4-13-21>

### ◇ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с майскими (2018 г.) Указами Президента России, направленными, в частности, на снижение смертности населения Российской Федерации, повышение качества медицинской помощи требует тщательного анализа причин смерти и динамики смертности для выработки соответствующих лечебно-диагностических, организационных и административных мероприятий. Для этого необходимо не только соблюдение правил формулировки и кодирования клинических, патологоанатомических и судебно-медицинских диагнозов, но и скоординированный, единый подход к пониманию цепи патологических событий, приведших к смерти, и к установлению тех из них, которые явились первоначальной ее причиной. Данная статья направлена на формирование такого понимания у эндокринологов, патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов и посвящена клиническому анализу возможных причин смерти у пациентов с сахарным диабетом (СД), заболеваниями щитовидной железы и ожирением. С позиций клинициста мы постараемся ответить на вопрос: в каких случаях указанные заболевания могут считаться первоначальной причиной смерти – то есть когда именно они вызывают цепь событий, непосредственно приведших к летальному исходу?

### ■ Болезни щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) можно подразделить на два больших класса: а) протекающие без нарушения функции и б) протекающие с нарушением функции.

**К болезням ЩЖ, протекающим без нарушения ее функции,** относятся:

1. Эутиреоидный зоб (эндемический, спорадический, диффузный, узловой; ятрогенный). Ни один из видов эутиреоидного зоба не может быть причиной смерти, даже

при наличии зоба громадных размеров, вызывающего сдавление трахеи. В доступной отечественной и зарубежной литературе описания случаев гибели от нарушения проходимости дыхательных путей, вызванного зобом, отсутствуют; такую ситуацию можно себе представить лишь гипотетически при полном отсутствии медицинской помощи больному на протяжении длительного времени, так как даже экстренная трахеостомия, не говоря о тиреоидэктомии, предотвратит летальный исход. В реальной клинической практике зоб растет довольно медленно и у пациента имеется возможность обратиться за медицинской помощью гораздо раньше появления нарушений дыхания, при первых признаках сдавления органов шеи (затруднение глотания). Большинство случаев эутиреоидного зоба протекает без каких-либо симптомов компрессионного сдавления, тем более угрожающих жизни.

2. Тиреоидиты: острый, подострый, хронический (аутоиммунный, фиброзный, безболевого и послеродовой). Острый гнойный тиреоидит – редкое заболевание (0,1–0,7% от всех болезней ЩЖ), которое в отсутствие антибактериальной терапии может привести к развитию медиастинита, абсцесса, флегмоны шеи, сепсису и аспирационной пневмонии с возможным летальным исходом (летальность 12% в отсутствие терапии). Чаще встречающийся подострый тиреоидит имеет вирусный генез, благоприятный исход и самопроизвольно прекращается через 4–6 месяцев (на фоне противовоспалительной терапии – значительно раньше). Из хронических тиреоидитов только фиброзный инвазивный тиреоидит Риделя может вызвать механическую асфиксию за счет компрессионного сдавления органов шеи, однако так же, как и эутиреоидный зоб, лишь теоретически. Кроме того, при тиреоидите Риделя описаны летальные тромботические осложнения, например тромбоз венозного синуса головного мозга.

3. Опухоли ЩЖ: а) доброкачественные: аденома, тератома; б) злокачественные: высококодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный), низкодифференцированный (анапластический) рак, медуллярный (С-клеточный) рак и редкие злокачественные опухоли (саркома, лимфома, эпидермоидная карцинома и др.). Доброкачественные опухоли ЩЖ не приводят к летальному исходу. Злокачественные опухоли этого органа могут привести к смерти по общим для любых онкологических заболеваний механизмам. Вместе с тем высококодифференцированный рак ЩЖ имеет наиболее высокую излечиваемость среди всех онкологических заболеваний: при своевременной диагностике и правильном лечении пяти- и десятилетняя выживаемость достигает 90–95%. Пятилетняя выживаемость при медуллярном и особенно анапластическом раке ЩЖ существенно меньше (50–80% и 0% соответственно).

**Болезни ЩЖ, протекающие с нарушением ее функции,** подразделяются на состояния с гиперфункцией (синдром тиреотоксикоза) и с гипofункцией (синдром гипотиреоза).

**Синдром тиреотоксикоза** встречается при следующих заболеваниях и состояниях: диффузном токсическом зобе (ДТЗ, болезнь Грейвса), узловым или многоузловым токсическим зобом (включая тиреотоксическую аденому), йодиндуцированным тиреотоксикозом, тиреотоксических фазах аутоиммунного и подострого тиреоидитов (они носят преходящий и самолимитирующийся характер), гестационном транзиторном тиреотоксикозом, ТТГ-индуцированным тиреотоксикозом. Редко встречаются случаи трофобластического тиреотоксикоза, ятрогенного (артифициального) тиреотоксикоза, вызванного намеренным приемом больших доз препаратов тиреоидных гормонов; крайне редки случаи экстратиреоидного тиреотоксикоза при *struma ovarii* или метастазах рака ЩЖ, продуцирующих тиреоидные гормоны.

Синдромы тиреотоксикоза могут привести к летальному исходу либо в случае развития острого осложнения – тиреотоксического криза, либо при развитии хронического осложнения – тиреотоксической кардиомиопатии.

Тиреотоксический криз – угрожающее жизни резкое усиление симптомов тиреотоксикоза с мультиорганным поражением, вызванное избытком циркулирующих тиреоидных гормонов и повышением чувствительности тканей к катехоламинам. Чаще тиреотоксический криз становится «кульминацией» тяжелого, недиагностированного или неадекватно леченного тиреотоксикоза. Большинство случаев тиреотоксического криза описано у пациентов с диффузным токсическим зобом, однако он может возникнуть и при токсической аденоме ЩЖ, и при многоузловом токсическом зобе. Остальные заболевания и состояния с синдромом тиреотоксикоза, перечисленные выше, практически не приводят к развитию тиреотоксического криза. Тиреотоксический криз может развиваться у лиц с уже диагностированным или недиагностированным тиреотоксикозом при действии различных провоцирующих факторов. Благодаря современным способам диагностики и лечения болезней ЩЖ тиреотоксический криз в настоящее время является очень редким событием. По данным разных авторов, его частота не превышает 0,22% от всех больных с синдромом тиреотоксикоза, 1–5% от всех госпитализированных больных с ДТЗ и 0,2 случая на 100 000 населения в год. Летальность при тиреотоксическом кризе еще в 60-х годах прошлого столетия достигала 100%; в настоящее время, при условии своевременной диагностики и адекватной терапии в отделении реанимации, она снизилась до 10–30%. Непосредственными причинами смерти при тиреотоксическом кризе служат тахикардия, острая сердечная недостаточность

и кардиогенный шок (хотя на начальной стадии криза сердечный выброс увеличивается), отек мозга, острая надпочечниковая недостаточность, редко – острая печеночная недостаточность; описаны случаи рабдомиолиза и тромбоэмболические осложнения.

Тиреотоксическая кардиомиопатия («тиреотоксическое сердце») – осложнение тяжелого, неадекватно леченного тиреотоксикоза, проявляющееся выраженной синусовой тахикардией, гипертрофией левого желудочка, замедлением атриовентрикулярной проводимости, пароксизмальной или, чаще, постоянной формой фибрилляции и трепетания предсердий (9–23% больных), легочной гипертензией (30–40% больных), с возможным постепенным развитием застойной сердечной недостаточности метаболического (т.е. неишемического) генеза; вначале это сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом. Тиреотоксическая кардиомиопатия обнаруживается уже на момент диагноза примерно у 6% больных с тиреотоксикозом, однако финальная дилатационная кардиомиопатия со снижением сократительной функции развивается менее чем у 1%. В соответствии со сказанным непосредственными причинами смерти больных с тиреотоксической кардиомиопатией могут быть застойная сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости. Существует точка зрения, что для тиреотоксикоза характерны лишь предсердные аритмии, а появление желудочковых аритмий указывает на наличие патологии сердца не-тиреотоксического генеза. Еще одной непосредственной причиной смерти больного тиреотоксикозом могут быть нарушения проводимости и ритма, вплоть до асистолии, развивающиеся как побочные эффекты сердечных гликозидов. У больных с тиреотоксическим сердцем имеется рефрактерность к урежающему ритм действию гликозидов и одновременно повышенная склонность к развитию дигиталисной интоксикации; препараты этой группы при тиреотоксикозе не показаны.

Диагностировать кардиомиопатию именно тиреотоксического генеза и через нее строить цепочку событий от, например, диффузного токсического зоба к аритмогенной смерти можно только после тщательного изучения анамнеза, клиники, данных обследования и исключения множества иных заболеваний, которые могут привести к патологии сердца и которые вполне могут присутствовать у больного параллельно тиреотоксикозу и начинаться даже раньше него. Такой анализ нередко позволяет предполагать, что у больного с синдромом тиреотоксикоза могла присутствовать кардиальная патология не-тиреотоксического (атеросклеротического, алкогольного, ревматического и другого) генеза. К сожалению, в практике встречаются случаи, когда и эндокринолог, и кардиолог автоматически приписывают развитие патологии сердца исключительно тиреотоксикозу (пусть даже подтвержденному); в подобных случаях для окончательного ответа на вопрос крайне важны данные посмертного исследования, включая гистологическое.

**Синдром гипотиреоза** – другой полюс нарушения функции ЩЖ, который наблюдается при первичном гипотиреозе (врожденном, аутоиммунном, послеоперационном, лучевом, вирусном), в некоторых случаях – при эндемическом и спорадическом зобе, при снижении продукции тиреотропного гормона гипофизом (центральный гипотиреоз), редко – в результате приема тиреостатиков или препаратов, вызывающих деструкцию ЩЖ с падением ее функции (литий, амиодарон).

Синдромы гипотиреоза могут привести к летальному исходу при развитии острого осложнения – гипотиреоидной (микседематозной) комы или прекомы.

Гипотиреоидная кома – угрожающая жизни крайняя степень декомпенсации тяжелого гипотиреоза в виде рез-

кого усиления всех клинических проявлений гипопункции ЩЖ на фоне длительного отсутствия или неадекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами. Она встречается еще реже, чем тиреотоксический криз, — 0,22–1,08 случая на 1 миллион населения в год. Ранее летальность при ней составляла 60–70%, в настоящее время даже при своевременном лечении она остается на уровне 20–30%. Гипотиреоидная кома характеризуется резким замедлением скорости метаболизма в клетках всех органов и систем; типичным ее симптомом и предиктором смерти является гипотермия. Смерть при гипотиреоидной прекоме наступает от угнетения дыхания сложного генеза (как центрального, в связи с потерей активности дыхательного центра и замедлением мозгового кровотока, так и периферического, за счет слабости дыхательной мускулатуры и накопления плеврального выпота), гипонатриемии, нарушений ритма и проводимости, острой сердечной недостаточности метаболического генеза (интерстициальный отек миокарда) и компрессии сердца вследствие накопления жидкости в перикарде. Синдром гипотиреоза ассоциирован с 20%-м повышением риска смерти от сердечно-сосудистых (СС) заболеваний атеросклеротического генеза. Однако гипотиреоз является лишь фактором риска дислипидемии, но не основной причиной смерти. Если больной с декомпенсированным гипотиреозом, не достигающим степени микседематозной комы, умирает от инфаркта миокарда, то гипотиреоз в таком случае следует считать фоновым заболеванием.

Итак, заболевания ЩЖ являются первоначальной причиной смерти в тех случаях, если больной умирает от запущенных стадий злокачественного новообразования щитовидной железы, тиреотоксического криза, кардиомиопатии с доказанным тиреотоксическим генезом и гипотиреоидной комы. При анализе документов, подтверждающих причины смерти от болезней ЩЖ (коды по МКБ-10 E00–E07) 120 пациентов в Московской области в 2017 году, установлено следующее: якобы от гипотиреоза умерло 5 больных (микседематозная кома ни в одном случае как причина смерти не указана), от тиреотоксикоза — 53 больных (тиреотоксический криз или тиреотоксическое сердце также ни в одном случае не указано). Более того, у 62 пациентов как первоначальная причина смерти был кодирован «зоб узловый» (т.е. не злокачественная опухоль и не состояние с нарушением функции ЩЖ) — иными словами, заболевание, которое не может явиться причиной смерти. Таким образом, неверное указание/кодирование причины смерти имело место более чем у 80% больных с патологией ЩЖ.

### ■ Сахарный диабет

Сахарный диабет — это полиэтиологическая группа синдромов, характеризующихся хронической гипергликемией и вторичным нарушением жирового и других видов обмена, обусловленных дефектом продукции и/или действия инсулина и приводящих к острым и хроническим осложнениям и повышенной смертности. По данным Российского регистра больных СД, их общее количество на конец 2016 года составило 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (4 млн) приходилось на СД2 (устар. термин — «инсулинзависимый»), 6% (255 тыс.) — на СД1 («инсулиннезависимый») и 2% (75 тыс.) — на другие типы СД. Показатели смертности на 100 тыс. населения при СД1 равнялись 2,1, при СД2 — 60,29, при других типах СД — 0,57. С 2013 по 2016 год отмечалось снижение смертности больных СД1 на 6,6%, СД2 — на 3,6%. Продолжительность жизни при СД1 составляла 50,3 года у мужчин и 58,5 года у женщин; при СД2 соответствующие показатели равнялись 70,1 и 75,5 года. Структура

причин смерти больных СД по данным регистра РФ представлена в таблице 1.

Крайне важно отметить, что из всех причин смерти, указанных в таблице 1, непосредственно с СД связано меньшинство. СД как 1-го, так и 2-го типа можно считать первоначальной причиной смерти только в тех случаях, когда она наступает вследствие острых и некоторых хронических осложнений СД. В связи с этим необходимо четко понимать, в чем отличие острых и хронических осложнений СД от тех заболеваний и состояний, для которых СД является не причиной, а фактором риска или вообще не находится с ними в патогенетической связи.

К **острым осложнениям СД** относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) / диабетическая кетоацидотическая кома, гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) / гиперосмолярная гипергликемическая кома и гипогликемия / гипогликемическая кома. Особняком стоит состояние, которое также обычно рассматривается в рамках острых осложнений СД, — молочнокислый ацидоз (лактатацидоз) / лактацидотическая кома, однако лактатацидоз у больных СД развивается или только при передозировке бигуанидов (класс сахароснижающих препаратов), или лишь при наличии тяжелой сопутствующей патологии, которая сама по себе способна вызывать молочнокислый ацидоз: острой и хронической почечной недостаточности (необязательно диабетического генеза), печеночной недостаточности, тяжелых инфекций, интоксикаций (включая алкогольную), анемий, дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, старческого возраста и др. В зависимости от особенностей конкретной клинической ситуации, СД и другие одновременно имеющиеся заболевания, которые могут вызвать лактатацидоз, могут рассматриваться как конкурирующие и сочетанные, а в ряде случаев лактатацидоза СД будет фоновым заболеванием. Ситуация с оценкой роли лактатацидоза как причины смерти осложняется тем, что во многих отделениях реанимации лактат рутинно не определяют и данное состояние, как правило, не распознается и не выносится в клинический диагноз.

Что касается ДКА, то, несмотря на относительно невысокий удельный вес ДКА ком в структуре причин смерти больных СД, суммарная частота ДКА всех степеней тяжести в РФ остается высокой — в 2014 году на выборке стационарных больных СД1 в Московской области она равнялась 0,6 случая/больного в год, всего с ДКА за год был госпитализирован 21% больных. В развитых странах частота ДКА составляет 0,000085–0,008 случая/больного СД в год (без разделения на СД1 и 2) и 0,01–0,05 случая/больного в год при СД1. ГГС, по зарубежным данным, встречается примерно в 6–10 раз реже, чем ДКА, однако летальность при ГГС почти в 10 раз выше (10–20%). Отечественных эпидемиологических данных по этому осложнению СД нет (в регистре ГГС регистрируется совместно с ДКА как «диабетические комы»). ГГС в подавляющем большинстве случаев развивается у больных СД2 старшего возраста. В таблице 2 представлены осложнения ДКА и ГГС, которые могут привести непосредственно к смерти. Следует подчеркнуть, что лишь два из них — отек мозга и тромбозы/тромбоземболии могут развиваться как осложнения самих ДКА и ГГС. Большинство же потенциально летальных осложнений являются следствием ошибок в мониторинге и лечении, которые продолжают иметь место, несмотря на многократную публикацию подробных протоколов ведения этих пациентов; эти ошибки, как и протоколы ведения, подробно разбирались нами в других публикациях.

Если смерть больного от ДКА или ГГС наступила не в медицинском учреждении и/или отсутствуют данные прижизненных лабораторных анализов в последние

Таблица 1

## Структура причин смерти больных СД из 79 регионов Российской Федерации, на 31.12.16 (цит. по [1])

СД 1 типа (n = 2964)			СД 2 типа (n = 84867)		
№		%	№		%
1	Хрон. серд.-сос. недостаточность	17,6	1	Хрон. серд.-сос. недостаточность	29,8
2	ОНМК	8,2	2	ОНМК	12,2
3	Хрон. почечная недостаточность	7,1	3	Злокачественные новообразования	10,0
4	Злокачественные новообразования	5,8	4	Инфаркт миокарда	5,1
5	Инфаркт миокарда	4,1	5	Старость и дегенеративные заболевания	3,1
6	Сахарный диабет	3,9	6	Острые СС причины*	2,4
7	Болезни органов дыхания	2,9	7	Хрон. почечная недостаточность	1,8
8	Диабетическая кома	2,7	8	Сахарный диабет	1,7
9	Острые СС причины*	2,0	9	Болезни органов дыхания	1,2
10	Инфекции, сепсис	1,9	10	Гангрена	0,7
11	Травмы	1,5	11	Болезни ЖКТ	0,6
12	Гипогликемическая кома	1,2	12	Травмы	0,5
13	Гангрена	1,2	13	Диабетическая кома	0,4
14	Болезни ЖКТ	1,1	14	Инфекции, сепсис	0,4
15	Алкогольные и др. отравления	1,1	15	Суицид	0,2
16	Старость и дегенеративные заболевания	0,6	16	Алкогольные и др. отравления	0,1
17	Суицид	0,4	17	Гипогликемическая кома	0,1
18	Причина смерти не установлена	36,9	18	Причина смерти не установлена	29,8

\* Нарушения ритма, тромбоз легочной артерии, внезапная сердечная смерть, кардиогенный шок, отек мозга СС – сердечно-сосудистый

Таблица 2

## Потенциально летальные осложнения ДКА и ГГС и их неадекватного ведения

Осложнение	Причины, способствующие факторы или условия возникновения
Артериальные и венозные тромбозы и тромбоземболии	Дегидратация, усиление свертываемости, характерные для <u>нелеченого</u> ДКА и ГГС Непроведение профилактики тромбозов у реанимационных больных
Отек мозга	Возможен при <u>нелеченом</u> кетоацидозе Слишком быстрое снижение гликемии и/или осмолярности плазмы* Введение бикарбоната натрия без учета рН или в избытке
Гипогликемия	Введение избыточных доз инсулина Недостаточно частое определение гликемии Несоблюдение критериев для начала инфузии 5 % глюкозы
Гипокалиемия	Начало инсулинотерапии при низком уровне калия в сыворотке Недостаточный мониторинг уровня калия Позднее начало и малая скорость инфузии калия Введение больших доз бикарбоната натрия
Некардиогенный отек легких	Избыточный объем инфузии, слишком быстрое снижение гликемии и осмолярности плазмы*

\* Обычно отмечается при недостаточно частом определении гликемии, отсутствии мониторинга осмолярности.

сутки, предшествовавшие смерти, то аутопсийный диагноз этих осложнений СД может быть сильно затруднен из-за отсутствия морфологических признаков, патогномичных для ДКА и ГГС. Необходимо определение гликемии не только в трупной крови, но и в водянистой влаге стекловидного тела и ликворе, а также кетоновых тел в крови и моче.

*Гипогликемические комы* (ГК, или, по терминологии диабетологов, тяжелые гипогликемии [ТГ]) являются причиной смерти 2–4% больных СД, а при СД1 – возможно, 6–10%. Неосложненная ТГ, т.е. собственно ней-

рогликопеническое поражение головного мозга (гибель нейронов, вызванная низким уровнем глюкозы в крови), ведет к смерти довольно редко. Для наступления летального исхода необходима либо чрезвычайно глубокая и длительная ТГ (см. далее о ГК как «маске» суицида), либо действие дополнительных факторов, например алкогольной интоксикации, черепно-мозговой травмы при падении и т.д. Острые осложнения ТГ с потенциально летальным исходом изучены недостаточно. Традиционно, основываясь на логике, полагают, что ТГ может повысить вероятность СС катастроф, травм и несчастных случаев,

включая дорожно-транспортные происшествия, и т.д. Однако в проспективном исследовании EURODIAB при СД1 ТГ не влияли на СС события, хотя повторные ТГ сопровождалась увеличением интервала QT на ЭКГ (возможная причина синдрома «смерти во сне»). У больных СД2 старческого возраста острые СС события (инфаркты, инсульты), по-видимому, возникают при ТГ редко, однако точные данные отсутствуют. В некоторых крупных исследованиях при СД2 было выявлено увеличение сердечно-сосудистой смертности в группах с очень хорошей компенсацией углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%), в которых отмечалась и более высокая частота ТГ. Но уровни гликемии на момент смерти не были известны, поэтому нельзя утверждать, что причинами повышенной летальности были именно ТГ; кроме того, именно среди умерших пациентов частота ТГ в анамнезе не была повышена. Результаты самого последнего крупного исследования DEVOTE показали отсутствие связи между ТГ и СС событиями, включая СС смертность, но наличие повышения риска общей смертности (в ближайшее время после эпизода ТГ). Эти данные, однако, не позволяют констатировать причинно-следственную связь между ТГ и общей смертностью; есть мнение, что ТГ может быть лишь маркером высокого риска смерти, отражая полиморбидность пациентов. Таким образом, изучение клинического значения ТГ /ГК в плане осложнений и смертности далеко от завершения.

Говоря о ГК, нельзя не упомянуть о том, что она может быть «маской» суицида или убийства. Больные СД в суицидальных целях могут вводить большие дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов, стимулирующих собственную секрецию инсулина (группы сульфонилмочевины и глинидов; другие сахароснижающие препараты практически не вызывают ГК). Так, в Финляндии на намеренную передозировку инсулина пришлось 25% среди всех способов самоубийства у больных СД1 и 13% у больных СД2. Описаны и случаи убийства путем передозировки инсулина. Теоретически это наиболее вероятно подозревать в случае смерти от ГК больных старческого возраста, имеющих прижизненные диагнозы тяжелых заболеваний, среди них СД на инсулинотерапии, длительно находящиеся дома с ухаживающими за ними лицами; вскрытие таких пациентов зачастую не проводится с учетом уже известных имевшихся у них заболеваний и частого отказа от аутопсии. Даже при посмертном обнаружении ГК как непосредственной причины смерти (низкий уровень глюкозы в трупной крови) действия, направленные на подтверждение намеренной передозировки инсулина (см. далее), скорее всего, не проводятся, ибо ГК будет расценена как «естественное» событие при СД. Определение инсулина человека или аналогов инсулина на аутопсии затруднено в связи с доказанной нестабильностью молекул инсулина и его аналогов в трупной крови. По возможности следует определить инсулин в пробах крови, взятых еще прижизненно для обычных анализов крови, если пациент умер в стационаре. Если это не представляется возможным, то во время аутопсии для определения инсулина берут кровь из бедренной вены, мочу, водянистую влагу стекловидного тела, а также ткани из мест инъекций. Кроме инсулина, в крови необходимо определение С-пептида, глюкозы, лактата и препаратов сульфонилмочевины, в моче – препаратов сульфонилмочевины. Крайне высокая концентрация инсулина в крови, особенно в сочетании с низким или неопределяемым уровнем С-пептида, заставляет предполагать искусственный характер ГК. Что касается взятия материала для определения инсулина из подкожножировой клетчатки и мышечной ткани, то в настоящее время ис-

пользуются сверхтонкие (диаметром 0,3 мм) инсулиновые иглы, поэтому заметить одиночную уколочную реакцию практически невозможно. Отсюда следует, что на аутопсии материал для определения инсулина следует брать из площадей, широко охватывающих все потенциальные места инъекций: плечо, передняя и боковая поверхности бедра, вся передняя брюшная стенка и боковые отделы брюшной стенки.

Возвращаясь к проблеме суицида у больных СД в целом, следует отметить, что частота суицидов у больных СД выше, чем у лиц без СД. По данным разных авторов, в США от суицидов погибает 7,8% больных СД1, в Норвегии – 40,0% больных СД1 (данные 8-летнего наблюдения), в Швеции – 17,2% (СД1 у лиц в возрасте 15–34 лет), в Великобритании – 5,5% больных СД; все эти показатели выше, чем у лиц без СД. Высокие показатели суицида среди больных СД могут объясняться высокой распространенностью депрессивных расстройств (отношение риска 1,6 в сравнении с лицами без СД), психологическим бременем и снижением качества жизни, обусловленными СД. Обращает на себя внимание и требует анализа тот факт, что, согласно Российскому регистру СД, процент больных СД, погибших от суицида, выглядит неправдоподобно низким (табл. 1).

К **хроническим специфическим осложнениям СД** относятся диабетические микроангиопатии (диабетическая ретинопатия и нефропатия), а также диабетическая нейропатия. Диабетическая ретинопатия с исходом в слепоту не может быть непосредственной причиной смерти больного СД, хотя повышает риск суицида. Диабетическая нефропатия в терминальной стадии может привести к смерти по тем же механизмам и с теми же непосредственными причинами смерти, что и тяжелое поражение почек другой этиологии. Нельзя не отметить, что в чистом виде диабетическая нефропатия и ее исходы чаще отмечаются у молодых больных СД1. У более старших пациентов с СД1, а также с СД2 хроническая болезнь почек нередко бывает полиэтиологической (диабетическая нефропатия, гипертоническая нефропатия, хронический пиелонефрит, двусторонний стеноз почечных артерий, другие заболевания почек). Диабетическая периферическая полинейропатия может привести к смерти через развитие нейропатически-инфицированной язвы стопы, которая в отсутствие адекватной терапии может закончиться диабетической гангреной нижней конечности и сепсисом. Данную ситуацию следует отличать от гангрены нижней конечности ишемического генеза, обусловленной облитерирующим атеросклерозом артерий у больного СД; ишемическую гангрену нельзя считать «диабетической» в строгом смысле слова, несмотря на наличие отдельного кода в МКБ-10 (см. далее более подробно о соотношении СД и сердечно-сосудистых заболеваний). Еще одно специфическое осложнение СД – автономная (вегетативная) нейропатия; ее кардиоваскулярная форма может вызвать летальные нарушения ритма. Кроме того, кардиоваскулярная форма вегетативной нейропатии в сочетании с длительно декомпенсированным СД ведет к развитию сердечной недостаточности неишемического (метаболического) генеза, сначала с диастолической, а затем и с систолической дисфункцией (диабетическая кардиомиопатия). Этот диагноз должен ставиться при наличии клинических и инструментальных данных за сердечную недостаточность у больного с длительно декомпенсированным СД, не страдающего ИБС, артериальной гипертензией и другими болезнями сердца, поэтому «в чистом виде» диабетическую кардиомиопатию скорее можно ожидать у молодого пациента с длительным анамнезом декомпенсированного СД1. Морфологически для диабетической кардиомиопа-

тии характерны гипертрофия кардиомиоцитов, фиброз миокарда, внеклеточное отложение гликированного коллагена, при полном отсутствии коронарного атеросклероза и ишемических изменений в сердечной мышце. В силу недостаточной осведомленности клиницистов, относительной редкости данного осложнения СД, а также, возможно, в связи с отсутствием соответствующего кода в МКБ-10 указанный клинический и аутопсийный диагноз практически не ставится. Данных о летальности при диабетической кардиомиопатии и ее доле в структуре смертности больных СД нет.

Таким образом, СД может считаться первоначальной причиной смерти лишь при условии смерти пациента от одного из видов диабетической комы, диабетической нефропатии с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и диабетической гангрены, развившейся как следствие нейропатически-инфицированной диабетической язвы (но не ишемической язвы!); все эти состояния имеют свои собственные коды по МКБ-10. Следовательно, использовать для кодирования первоначальной причины смерти такие формулировки, как «сахарный диабет», «сахарный диабет декомпенсированный», «сахарный диабет с другими уточненными осложнениями», «сахарный диабет с неуточненными осложнениями», «сахарный диабет с поражением глаз», «артропатия при сахарном диабете», совершенно некорректно. Все эти формулировки должны быть отнесены в лучшем случае к фоновым, но не основному заболеванию. Однако эти некорректные формулировки как указание первоначальной причины смерти имели место в 560 случаях (32,9%) из 1701 больного, страдавшего СД и умершего в Московской области в 2017 году. Одновременно из перечня первоначальных причин смерти больных СД стали исчезать инфаркты, инсульты и другие сердечно-сосудистые заболевания.

По-видимому, такая ситуация возникла во многом в связи с внедрением в клиническую, патологоанатомическую и судебно-медицинскую практику положений письма МЗ и СР РФ от 26.04.2011 № 14-9/10/2-4150 «Об особенностях кодирования некоторых заболеваний класса IX МКБ-10», согласно которому «при сочетании острого или повторного инфаркта миокарда со злокачественным новообразованием, сахарным диабетом или бронхиальной астмой первоначальной причиной смерти считают эти заболевания, а инфаркты миокарда – их осложнениями», а также «при сочетании острых форм цереброваскулярных болезней со злокачественным новообразованием, сахарным диабетом или бронхиальной астмой первоначальной причиной смерти считают эти заболевания, а острые формы цереброваскулярных болезней – их осложнениями».

Действительно ли инфаркты миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты) или другие сердечно-сосудистые заболевания являются осложнениями СД? Ответ на этот вопрос должен быть отрицательным. СД и атеросклероз, СД и артериальная гипертония являются так называемыми «ассоциированными заболеваниями», т. е. они с высокой частотой отмечаются совместно. Однако это не означает причинно-следственную связь. Действительно, у больных СД отмечается более ранний, распространенный, мультифокальный атеросклероз с мультисосудистым поражением, чем у лиц без СД. Все клинические проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и каротидные стенозы, облитерирующий атеросклероз ветвей брюшной аорты и артерий нижних конечностей) развиваются у больных СД чаще и раньше, женщины по этим показателям «догоняют» мужчин, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического

генеза при СД примерно в 2 раза выше, чем в отсутствие СД. Однако атеросклероз может развиваться и у индивидуума без СД, или раньше, чем дебютирует СД, или быть не пропорциональным длительности и степени гипергликемии. СД (т.е. гипергликемия) – это всего лишь один из примерно 15 известных факторов риска атеросклероза. Более того, интенсивная нормализация гликемии при СД2 (т.е. собственно сахароснижающая терапия), как показали многочисленные крупные проспективные исследования, практически не влияет не только на общую смертность, но и на сердечно-сосудистую, по сравнению с этими показателями у больных с более высокой гликемией. Причины ассоциации СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями продолжают изучаться; сюда, возможно, относятся общие предрасполагающие факторы, включая генетические, однако обсуждение данного вопроса не входит в задачи статьи.

К сожалению, предложенная вышеназванным письмом МЗ трактовка СД как первоначальной причины смерти в случае инфаркта или острого цереброваскулярного события иллюстрируется примером, некорректность которого эндокринологу видна сразу (табл. 3).

Таблица 3

Пример 4

19. Причины смерти	Приблизительный период времени между началом патол. процесса и смертью	Код МКБ-10 первоначальной и внешней причины смерти				
		I	6	3	.	3
<b>Г а) инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий</b>	<b>6 час.</b>	<b>I</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>.</b>	<b>3</b>
болезнь или состояние, непосредственно приведшее к смерти						
<b>б) нефропатия при сахарном диабете 1 типа</b>	<b>2 года</b>	<b>E</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>.</b>	<b>2</b>
патологическое состояние, которое привело к возникновению вышеуказанной причины						
<b>в) Инсулин-зависимый сахарный диабет с множественными осложнениями</b>	<b>5 лет</b>	<b>E</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>.</b>	<b>7</b>
первоначальная причина смерти указывается последней						

Может ли на фоне нефропатии при СД1 развиться инфаркт мозга, вызванный тромбозом? Да, при ее клинически выраженной стадии, когда имеется как минимум артериальная гипертония, а более вероятно – при уремии. Но может ли через 5 лет от начала сахарного диабета 1 типа отмечаться диабетическая нефропатия, достигшая более выраженной стадии, чем начальная микроальбуминурия или протеинурия? Нет, да и эти начальные стадии нефропатии (которые не угрожают артериальным тромбозом) через 5 лет СД1 маловероятны. А вот наличие у такого

пациента самостоятельной патологии почек не-диабетического генеза (например, латентно протекавшего до поры до времени хронического гломерулонефрита) вполне вероятно, и клиницисты-диабетологи знают: наличие симптомов и лабораторных данных, указывающих на поражение почек, менее, чем через 10 лет от начала СД1 с высокой вероятностью заставляет искать хронический пиелонефрит, реноваскулярную патологию и т. д.

Вышедшие уже после указанного письма МЗ РФ методические рекомендации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ «Принципы кодирования состояний у лиц, страдающих сахарным диабетом» (2013 г.) прямо указывают, что «следствием диабета являются следующие острые или терминальные болезни системы кровообращения <...>: острый инфаркт миокарда, другие формы острой ишемической болезни сердца, легочная эмболия, острый перикардит, острый и подострый эндокардит, острый миокардит, предсердно-желудочковая [атриовентрикулярная] блокада и блокада левой ножки пучка Гиса, другие нарушения проводимости, остановка сердца, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, другие нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, другие неточно обозначенные болезни сердца, цереброваскулярные болезни, кроме относящихся к подрубрикам I67.0 – I67.5 и I67.9». Из этого перечня лишь нарушения ритма могут иметь причинную связь с СД в том случае, если у больного прижизненно было доказано наличие вегетативной neuropathии и нет никаких других причин нарушений ритма (например, атеросклеротического или постинфарктного кардиосклероза). О самих инфарктах и цереброваскулярных болезнях мы уже сказали выше. Что же касается легочной эмболии, эндо-, мио- и перикардита, то во всей мировой медицинской науке и практике нет никаких данных, доказывающих их этиопатогенетическую связь с СД.

Возможно, диабетологи сами отчасти «виноваты» в том, что сердечно-сосудистые заболевания попали в представлении организаторов здравоохранения в число осложнений СД, так как в соответствующей литературе их нередко называли «диабетическими макроангиопатиями»: этот термин использовался именно для обозначения более частого, раннего и тяжелого развития атеросклероза при СД и создавал ложное восприятие СД как причины поражения сосудов. Еще раз повторим: специфическими для СД осложнениями являются только диабетические микроангиопатии, которые обсуждались выше.

Таким образом, автор данной статьи, как и многие эндокринологи, придерживается точки зрения, что в большинстве случаев СД является фоновым заболеванием для инфарктов, цереброваскулярных катастроф и других сердечно-сосудистых причин смерти. Естественно, могут возникнуть случаи, когда СД и инфаркт/инсульт могут быть расценены как конкурирующие заболевания или сочетанные заболевания (например, при сочетании диабетической кетоацидотической комы и инсульта/инфаркта).

Если сравнивать причины смерти у больных СД и без него, то ряд крупных международных исследований показал, что СД ассоциирован (именно этот термин употребляется во всех публикациях) с преждевременной смертью от сердечно-сосудистых, онкологических и других (не сердечно-сосудистых и не онкологических) причин. Общая смертность у больных в 1,8 раза, сердечно-сосудистая смертность – в 2,3 раза, онкологическая смертность – в 1,25 раза (в частности, от рака печени, поджелудочной железы, яичника, толстой кишки, легко-

го, мочевого пузыря и молочной железы) и смертность от других причин – в 1,7 раза выше, чем в отсутствие СД. Из последних для лиц с СД характерна более высокая смертность от хронической болезни почек (не только диабетического генеза, как уже говорилось, особенно при СД2), болезней печени, пневмонии и других инфекционных заболеваний, психических расстройств, болезней пищеварительного тракта, болезней нервной системы, хронической обструктивной болезни легких; выше и смертность от внешних причин. Если следовать логике организаторов здравоохранения, нужно считать СД первоначальной причиной смерти при всех перечисленных заболеваниях и состояниях. Если же быть последовательным в этой логике до конца, то первоначальной причиной смерти у большинства этих пациентов должно констатироваться ожирение – ведь именно на его фоне развивается до 90 % случаев СД. Мы считаем такой подход недостаточно обоснованным.

### ■ Ожирение

Ожирение ассоциировано со многими заболеваниями, которые могут привести к смерти: тем же СД2, артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза, тромбозами и тромбоэмболиями, злокачественными новообразованиями (раком эндометрия, толстой кишки, молочной железы, печени, почки, поджелудочной железы, желчного пузыря, яичников, неходжкинскими лимфомами), синдромом ночного апноэ. Для каких-то из этих заболеваний (например, СД) есть данные о патогенетической связи с ожирением, для других предполагаются общие предрасполагающие и генетические факторы, для третьих механизмы связи неизвестны. Все рассуждения о различии в понятиях «ассоциация» и «причинно-следственная связь», приведенные выше для СД, в принципе верны и для ожирения. Сюда относится и тот факт, что до настоящего времени ни в одном из проспективных исследований, посвященных влиянию целенаправленного снижения массы тела у лиц с ожирением, уменьшения общей смертности выявлено не было. В связи с этим ожирение не считается первоначальной причиной смерти при таких заболеваниях. Смертельный исход можно связать именно с ожирением в редких случаях синдрома гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика), когда смерть наступает именно от снижения активности дыхательного центра.

С другой стороны, крупные исследования, выполненные с аутопсийной верификацией причин смерти у лиц с ожирением, иногда дают неожиданные результаты. Так, 10-летнее ретроспективное сравнение данных аутопсии взрослых пациентов с ожирением и без ожирения, умерших в стационаре, показало, что пациенты с ожирением чаще, чем пациенты без ожирения, умирали от тромбоэмболии легочной артерии, заболеваний печени и крови и реж – от неишемических болезней сердца и нервных болезней. Частота же главных причин смерти – онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца – в двух группах не различалась. Все это еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего, более углубленного изучения структуры смертности у больных с ожирением.

Представленная статья далеко не исчерпывает всех проблем анализа смертности и ее причин у больных с патологией щитовидной железы, СД или ожирением. Мы надеемся, что эта тема вызовет интерес к более тесному сотрудничеству эндокринологов с патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами: поле для такого сотрудничества и в науке, и в практике здравоохранения очень широко.

Таблица 4

## Сравнение первоначальных причин смерти у пациентов с ожирением и без него (по Saab et al., 2015)

Причина смерти	Ожирение (n = 274)	Без ожирения (n = 575)	Величина P
Злокачественные новообразования	31,4 %	32,5 %	НЗ
Инфекции	25,9 %	23,8 %	НЗ
Ишемическая болезнь сердца	12,8 %	10,4 %	НЗ
Инсульт	4,4 %	2,6 %	НЗ
Тромбоэмболия легочной артерии	6,2 %	2,9 %	0,027
Кровотечения	4,0 %	6,3 %	НЗ
Болезни мочеполового тракта	1,8 %	1,2 %	НЗ
Болезни печени	2,9 %	0,7 %	0,011
Болезни легких	3,6 %	6,3 %	НЗ
Болезни кожи	0,4 %	0,2 %	НЗ
Болезни сердца неишемического генеза	4,0 %	7,8 %	0,043
Болезни нервной системы	0,4 %	3,0 %	0,015
Гастроинтестинальная ишемия	1,4 %	1,0 %	НЗ
Болезни крови	0,8 %	0 %	0,040
Причина не установлена	0 %	1,4 %	НЗ

НЗ – разница между пациентами с ожирением и без ожирения статистически незначима.

#### ◇ ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Бабенко А. Ю.* Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011. Т. 3. № 3. С. 49–59.
2. *Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К.* Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет.* 2017. № 1. С. 13–41.
3. *Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. и др.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова (8-й выпуск) // *Сахарный диабет.* 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111.
4. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А. и соавт.* Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых: 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15. № 1. С. 53–70.
5. *Потемкин В. В., Старостина Е. Г.* Неотложные состояния при заболеваниях щитовидной железы. В кн.: *Интенсивная терапия (руководство для врачей), 2-е изд.* Под ред. В. Д. Малышева, С. В. Свиридова. М.: Изд-во МИА, 2009. С. 377–387.
6. *Старостина Е. Г.* Острые осложнения сахарного диабета. В кн.: *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. акад/ РАН И. И. Дедова, М. В. Шестаковой.* М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017. С. 27–71.
7. *Старостина Е. Г., Володина М. Н., Старостин И. В., Бобров А. Е.* Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // *Русский медицинский журнал.* 2017. № 22. С. 1613–1620.
8. *Терехова А. Л., Зилов А. В., Верткин А. Л., Мельниченко Г. А.* Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий // *Сахарный диабет.* 2011. № 4. С. 61–64.
9. *Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al.* FRESCO Investigators. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1987–95.
10. *Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, Brix TH.* Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. *Thyroid.* 2013;23(4):408–13. doi: 10.1089/thy.2012.0500.
11. *Chen L, Lu YX.* Progress of the death caused by insulin intoxication]. [In Chinese]. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2016;32(6):452–4. doi: 10.3969/j.issn.1004-5619.2016.06.015.
12. *Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS.* Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med.* 2015;30(3):131–40. doi: 10.1177/0885066613498053.
13. *Conti C, Mennitto C, Di Francesco G, et al.* Clinical characteristics of diabetes mellitus and suicide risk. *Front Psychiatry.* 2017;8:40. doi: [10.3389/fpsy.2017.00040].
14. *Gibson TN, Char G.* Causes of death at autopsy in hospitalized adult patients with diabetes mellitus: a study from a developing country. *Inter J Pathology.* 2007;6(1).
15. *Hess C, Madea B, Daldrup T, Musshoff F.* Determination of hypoglycaemia induced by insulin or its synthetic analogues post mortem. *Drug Test Anal.* 2013;5(9–10):802–7. doi: 10.1002/dta.1500.
16. *Hess C, Wöllner K, Musshoff F, Madea B.* Detection of diabetic metabolism disorders post-mortem-forensic case reports on cause of death hyperglycaemia. *Drug Test Anal.* 2013;5(9–10):795–801. doi: 10.1002/dta.1479.
17. *Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, et al.* Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD)

- study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabetic Medicine*. 2018;35(6):760–9.
18. Löfman S, Hakko H, Mainio A, Timonen M, Räsänen P. Characteristics of suicide among diabetes patients: a population based study of suicide victims in Northern Finland. *J Psychosom Res*. 2012;73(4):268–71. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.08.002.
  19. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. and DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58–65. doi: 10.1007/s00125-017-4422-0.
  20. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. On behalf of emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829–41. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
  21. Saab J, Salvatore SP. Evaluating the cause of death in obese individuals: a ten-year medical autopsy study. *J Obes*. 2015 14;2015:695374. doi: 10.1155/2015/695374.
  22. Sarkar S, Singh Balhara YP. Diabetes mellitus and suicide. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):468–74. doi: [10.4103/2230-8210.137487].
  23. Shrestha RT, Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. [www.endotext.org](http://www.endotext.org), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285553/>. Accessed on December 4, 2018.

---

---

Для корреспонденции

**СТАРОСТИНА Елена Георгиевна** – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (зав. кафедрой – д.м.н., проф. А.В. Древаль) • 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 9 • [elena.starostina@rambler.ru](mailto:elena.starostina@rambler.ru) • {SPIN-код: 6977-0793, ORCID: 0000-0002-3328-2812}