

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

История болезни
Федора Шаляпина

Возможности достижения целевых
значений холестерина ЛПНП

Мочевой пузырь и кишечник –
друзья или враги?

Эндоскопическое лечение
дивертикула Ценкера

Постменопауза: вопросы
коморбидности

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах





CON-MED.RU

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Видеотрансляции с ключевых мероприятий для врачей

Онлайн-конференции
Круглые столы
Вебинары
НМО



CON-MED.RU

С нами уже 202 081 врачей

MED-LIBRARY ВИДЕО ИГРЫ МЕРОПРИЯТИЯ ПАРТНЕРЫ СПЕЦПРОЕКТЫ MEDICAL VISUAL FERTILITY TODAY



14 января
16:00 (мск)

Академия
неврологии
Сотекс

Итоговая пресс-конференция

Интерактивное

интернет-издание для врачей

DigitalDoctor

Актуально

Med-library:
профессиональные
журналы
и публикации

Спецпроекты
по актуальным
проблемам

Игры для врачей

Коллега,
ищете
хорошую
работу?

Новый раздел
ВАКАНСИИ
для ВАС!

СМОТРЕТЬ
748

Баллы
НМО

СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ ПРИГЛАШАЕТ

врачей разных специальностей принять участие в бесплатном образовательном медицинском проекте в ТВ-формате:

ВРАЧ – УРОВЕНЬ ЭКСПЕРТ
Повысьте ваш профессиональный уровень до экспертного!

ЖДЁМ ВАС У ЭКРАНОВ КАЖДЫЙ ЧЕТВЕРГ В 19:00!

Problems of Endocrinology
ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
Научно-практический рецензируемый журнал

читать онлайн¹⁰⁵⁴



Анонсы
предстоящих
мероприятий



Дайджесты
по материалам
симпозиумов

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!



2020 / Том 1 / №3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)
Sechenov First Moscow State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клара Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 6 номеров в год.

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения
знака информационной продукции.

Все права защищены. 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Обзор и клинический случай

«Достиг я Высшей власти...»

О болезни и смерти Ф.И. Шалыпина

Л.И. Дворецкий

6

HISTORY OF MEDICINE

Review and case reports

"Dostig ja Vysshei vlasti":

Feodor Chaliapin's illness and death

L.I. Dvoretzky

6

КАРДИОЛОГИЯ

Клинический случай

Возможности применения
розувастатина для достижения целевых
значений холестерина липопротеидов
низкой плотности в клинической
практике

Ю.А. Прус, И.В. Сергиенко

24

CARDIOLOGY

Clinical Case

Possibilities of using rosuvastatin
to achieve target level
of low-density lipoprotein cholesterol
in clinical practice

Yu.A. Prus, I.V. Sergienko

24

ГИНЕКОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Женщины в постменопаузе –
коморбидные пациентки

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова,

О.Г. Щербакова, М.А. Швеева

30

GYNECOLOGY

Review and case reports

Postmenopausal women –
comorbid patients

T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova,

O.G. Sherbakova, M.A. Shveeva

30

УРОЛОГИЯ

Обзор

Мочевой пузырь и кишечник –
друзья или враги?

Е.В. Кульчавеня

39

UROLOGY

Review

Bladder and bowel:
friends or enemies?

E.V. Kulchavenia

39

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Клинический случай

Первый успешный опыт
эндоскопического лечения
дивертикула Ценкера в Казахстане

К.У. Батырбеков, А.Г. Зеленый,

А.А. Галиакбарова

45

ENDOSCOPIC TREATMENT

Clinical Case

First successful experience
of the Zenker's diverticulum
endoscopic therapy in Kazakhstan

K. Bатыrbekov, A. Zelenyy,

A. Galiakbarova

45

ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Представления о болезни у пациенток
со злокачественными
и доброкачественными
новообразованиями молочных желез

Л.М. Когония, А.С. Нелубина,

Е.В. Маркарова, Е.Е. Тунцова

49

ONCOLOGY

Original article

Illness concepts among patients with
benign and malignant mammary
tumors

L.M. Kogoniya, A.S. Nelubina,

E.V. Markarova, E.E. Tuntsova

49

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

54

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published in the
specialized foreign journals

54

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов» (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Нур-Султан, Казахстан)
Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Татьяна Юльевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов» (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)
Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)
Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр социальной
и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»
(Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
(Москва, Россия)
Морозов Петр Викторович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ГВКГ имени акад. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Sergei I. Pimanov,
D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical
University (Vitebsk, Republic of Belarus)

Aleksei A. Samsonov,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and
Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical
Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Yurii A. Karpov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Marat V. Ezhov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Elena S. Akarachkova,
D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow,
Russia)

Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergad,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear,
Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic
Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Petr V. Morozov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko
(Moscow, Russia)

Elena N. Popova,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education (Moscow, Russia)

UROLOGY

Pavel I. Rasner,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine
and Dentistry (Moscow, Russia)

«Достиг я Высшей власти...» О болезни и смерти Ф.И. Шаляпина

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Аннотация

В статье приводятся данные о характере и течении заболевания Ф.И. Шаляпина, страдавшего сахарным диабетом с развитием рецидивирующих респираторных инфекций, тяжелой сердечной недостаточности. Обсуждается вероятность развития острого лейкоза в последний год жизни певца.

Ключевые слова: Шаляпин, сахарный диабет, инфекции, сердечная недостаточность, острый лейкоз.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. «Достиг я Высшей власти...» О болезни и смерти Ф.И. Шаляпина. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 6–22. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00019

"Dostig ja Vysshei vlasti": Feodor Chaliapin's illness and death

Leonid I. Dvoretzky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

Abstract

The article provides data on the nature and course of the disease of F.I. Chaliapin, who suffered from diabetes mellitus with the development of recurrent respiratory infections, severe heart failure. The possibility of developing acute leukemia in the last year of the singer's life is discussed.

Key words: Chaliapin, diabetes mellitus, infections, heart failure, acute leukemia.

For citation: Dvoretzky L.I. "Dostig ja Vysshei vlasti": Feodor Chaliapin's illness and death. Clinical review for general practice. 2020; 3: 6–22. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00019

Эти слова знаменитой арии Бориса, коронной партии Ф.И. Шаляпина, как нельзя лучше символизируют именно власть, которую достиг великий певец над внутренним миром каждого из нас, над нашими музыкальными вкусами и представлениями о человеческих ценностях. Когда слышишь голос Ф.И. Шаляпина, невольно попадаешь в плен его гениальных образов и ощущаешь, как шаляпинский голос начинает безраздельно властвовать над тобой. Вот только болезни оказались неподвластны великому маэстро. Зловещая поступь различных недугов, словно специально объединившихся в целую армию и обрушивающихся на певца свою «патогенную мощь», нарушая его качество жизни и творческую активность.

В многочисленных биографических, мемуарных и эпистолярных материалах можно найти немало сведений о возникновении у певца разнообразных симптомов, трактованных врачами того времени в соответствии с их представлениями о характере той или иной патологии. Многие исследователи жизни и творчества Ф.И. Шаляпина подчеркивали и даже недоумевали, что, несмотря на свою внешне казавшуюся богатыр-

скую мощь и необыкновенную трудоспособность, Ф.И. Шаляпин уже с детского возраста довольно часто и тяжело болел. Итак, отправимся в клиническое путешествие и попытаемся проанализировать характер и течение заболеваний великого певца с позиций современной медицины.

Уже в 9-летнем возрасте во время эпидемии в Казани скарлатины и дифтерии маленький Федор переносит скарлатину с благоприятным исходом, в отличие от заболевших вместе с ним и умерших брата и сестры. Более опасными для певца могли стать перенесенные в раннем возрасте другие инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, в частности гортани с ее голосовым связочным аппаратом. Так, в марте 1892 г., в Тифлисе он заболевает дифтерией, не вызвавшей, к счастью, никаких, по крайней мере, ближайших осложнений. Однако в дальнейшем, практически до конца жизни, инфекции верхних дыхательных путей, в том числе и грипп (обозначавшийся в то время инфлюэнца), часто рецидивировали и протекали с различной степенью тяжести, вплоть до необходимости оперативных вмешательств.

Рецидивирующие респираторные инфекции

Инфекции верхних дыхательных путей продолжали рецидивировать, о чем Шаляпин, будучи уже солистом Большого театра, пишет жене: «Сегодня пою “Фауста”, но чувствую себя очень плохо. Простудился так, что у меня инфлюэнца и я сижу дома. Ночью у меня всегда температура 39. Думаю, что только сегодня спою и уеду, не стану петь “Жизнь за царя”» (21 декабря 1899 г. Петербург). А в ноябре 1900 г. пришлось даже отменить несколько концертов из-за флегмонозной ангины. В начале января 1903 г. вновь возникает носоглоточная инфекция, протекавшая в более тяжелой форме в виде развития паратонзиллярного абсцесса, что потребовало хирургического вмешательства. В те дни вся столичная и провинциальная пресса пестрела ежедневными сводками о состоянии здоровья певца, которому, как сообщалось, было сделано две операции по удалению нарыва в горле («горловая жаба»): «Операция, по заявлению врачей, удалась, и есть полная надежда на выздоровление. Все же, по словам производящих операцию, артисту нельзя будет скоро выступать перед публикой» [1]. Станным кажется комментарий составителей Летописи жизни и творчества Ф.И. Шаляпина по поводу характера данного заболевания: «Причиной болезни было переутомление голоса вследствие непомерной вокальной нагрузки певца в последний период» [2]. Ведь речь шла не о заболевании гортани, на которую ложилась «непомерная вокальная нагрузка», а о явной носоглоточной инфекции, наиболее вероятно стрептококковой этиологии, осложнившейся паратонзиллярным абсцессом. При упоминании о частых носоглоточных инфекциях у певца, в том числе с развитием тяжелых осложнений, невольно вспоминается рассказ И.Л. Андронникова «Горло Шаляпина» [3], которое актер Малого Театра А. Остужев назвал «архитектурным сооружением». Знал бы артист, насколько это «сооружение» оказывалось хрупким и беззащитным в противостоянии с одолевавшими его болезнями, преимущественно инфекционного характера. В дальнейшем в письмах Шаляпина еще не раз будут упоминания о частых повреждениях «архитектурного сооружения певца» с различными последствиями.

Спустя три года после операции по поводу паратонзиллярного абсцесса, в сентябре 1906 г. Ф.И. Шаляпину производится очередное оперативное вмешательство. На этот раз в связи с острым воспалением гайморовой полости. Операция проводилась в лечебнице доктора П.И. Постникова на Большой Дмитровке в Москве. В воспоминаниях И.Л. Андронникова на основании переданных ему дочкой П.И. Постникова писем самого Ф.И. Шаляпина имеются сведения о хирургических деталях операции: «...Чтобы не портить лицо великого артиста, не оставляя на щеке шрам, хотя бы и небольшой, Постников применил новый в ту пору способ и щеку резать не стал» [4]. А вот что пишет сам Ф.И. Шаляпин об этой операции В.В. Стасову: «...Мне сделали операцию – вынули совершенно здоровый зуб в верхней челюсти и просверлили дыру в скулу (так

называемую гайморову полость), где нашли у меня гной (это от простуды). Теперь будут промывать и когда кончится промывание – неизвестно» (23 сентября 1906 г.). Как видно, речь шла о гнойном синусите, а отсутствие антибактериальных препаратов в то время оставляло только возможность хирургического лечения. Что касается «нового в ту пору способа», по выражению И.Л. Андронникова, то, скорее всего, П.И. Постников использовал предложенную в 1893 г. американцем Дж. Колдуэллом, а четыре года спустя – французом Анри Люком методику операции на гайморовых пазухах (операция Колдуэлла–Люка). В своем послании П.И. Постникову, полным теплых слов благодарности, Ф.И. Шаляпин пишет, что «...каждый день промываю гайморовскую тоннель, и дело, кажется, идет на лад, а впрочем, не знаю – к докторам ни к каким не захаживал и никого ни о чем не спрашивал» (12 декабря 1906 г.). А вскоре, в письме к Н.А. Римскому-Корсакову Шаляпин сообщает о заболевании ларингитом, поставившем под угрозу его участие в спектакле: «...Сейчас только что был у меня доктор (горловой), запретил мне не только петь или читать, но даже разговаривать. У меня острый ларингит (простудный) и голос совершенно хриплый...». Имея в виду, что завтра мне нужно петь «Русалку», – сегодня я вынужден принять самые строгие меры к лечению. Я прямо в отчаянии – черт знает как досадно, что приходится иногда хворать совершенно не вовремя. Еще с утра я думал, что к вечеру обойдется, однако вышло наоборот и стало хуже» (5 февраля 1907 г.). Как видно, певца длительное время преследовали заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллофарингиты, ларингиты, синуситы), что было обусловлено главным образом инфекцией (паратонзиллярный абсцесс, гнойный синусит) или профессиональным фактором (частые ларингиты). Ну а каково было состояние нижних дыхательных путей?

На протяжении длительного времени Федора Ивановича беспокоит кашель, что может объясняться наличием хронического бронхита (певец много курил). Об этом он пишет В.И. Сафонову: «Сижу я, милый друже, дома с бронхитом и никуда по приказу доктора не хожу, а то, верь мне, я сам бы забежал бы к тебе» (Москва, октябрь, 1903 г.) и упоминает позже в другом письме: «...поеду в Сальца-Маджиоре лечиться от ужасно надоевшего мне и мешающего иногда петь (бронхита) трахеита...» (1904 г.). 12 ноября 1905 г. он консультируется у доктора И.И. Трояновского (известного собирателя картин и орхидеиста) и профессора А.А. Остроумова (заведующего кафедрой госпитальной терапии Московского университета), которые диагностируют затяжную и упорную форму трахеобронхита и катарального ларингита. Более того, врачи обнаруживают у него признаки эмфиземы легких и расширение правого желудочка. Если допустить вероятность хронического бронхита, вполне реальную у певца с учетом его курения, то вряд ли можно предполагать, что клинически установленные признаки в виде эмфиземы

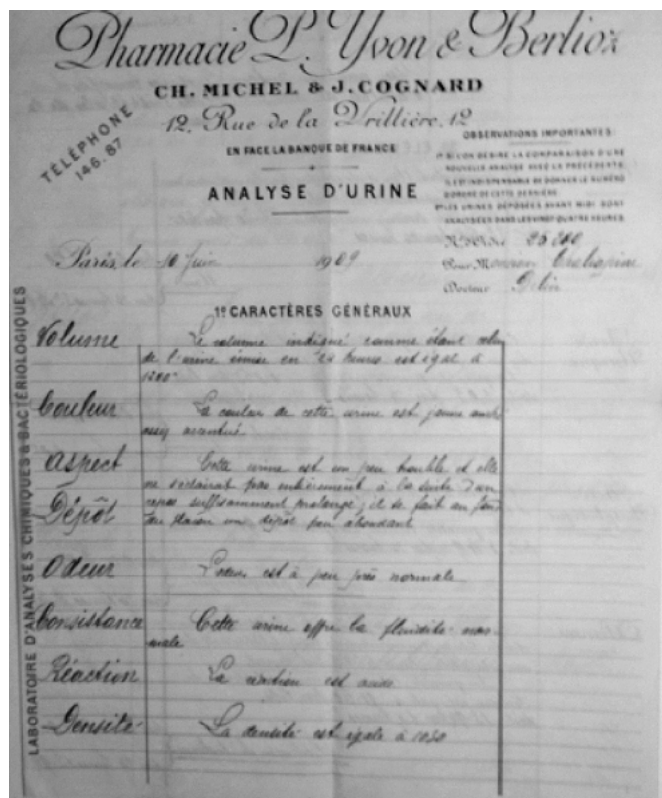
легких и увеличения правого желудочка были проявлением хронического легочного сердца у 32-летнего пациента. К тому же, необходимо отдавать себе отчет в отсутствии в начале XX в. информативных методов диагностики как эмфиземы легких, так и легочной гипертензии, приводящей к увеличению размеров правого желудочка. Врачи ориентировались только на клинические признаки, которые выявлялись ими практически безукоризненно. Что касается длительности курения, то спустя почти 30 лет после вышеупомянутой консультации Ф.И. Шаляпин сообщает в одном из писем о прекращении курения, позитивно оценивая свое решение: «Голос мой, слава природе нашей, звучит у меня прекрасно и стал лучше, чем был, – но, впрочем, это еще и оттого, что с июня прошлого года я не курю. Это вообще замечательно во всех смыслах для здоровья» (25 апреля 1931 г.). Правда, в более раннем письме своим сыновьям приводятся более ранние даты отказа от курения: «Одно меня утешает – это я бросил абсолютно курить. И вот уже скоро шесть месяцев, как чувствую себя другим человеком, в особенности насчет голоса. Пою как птица» (Б.Ф. и Ф.Ф. Шаляпиным. 23 января 1923 г.).

Сахарный диабет

Но время шло, а болезни так и не отступали, продолжая преследовать певца. Летом 1909 г. во время пребывания во Франции Шаляпину проводится лабораторное обследование. Повод для исследования можно было предполагать, а результаты обследования не сулили певцу ничего хорошего, о чем сам он и не догадывался. Проведенные 10 марта 1909 г. исследования крови и мочи в одной из парижских лабораторий (рис. 1) выявили у певца повышение в крови содержания глюкозы, высокую относительную плотность мочи (1036), наличие в ней глюкозы и повышенное количество мочевой кислоты.

О результатах исследования Ф. Шаляпин сообщает М. Горькому: «...анализ мочи показал 1036 весу и ужасное количество мочевой кислоты. Кроме этого, нашлось 9 грамм на литр сахару, то есть почти один процент, это хотя и не много, но, во всяком случае, неприятно. Там, то есть в Виттеле, пробуду 21 день со строгим режимом, а потом поеду к себе в деревню половить рыбешку» (22 июня 1909 г.). Уже из Виттеля, в письме к петербургскому адвокату М.Ф. Волькенштейну Ф.И. Шаляпин описывает фактически «санаторно-курортные стандарты» лечения больных сахарным диабетом в «доинсулиновую эпоху»: «...сизжу в Виттеле и вместо хорошего вина пью как лошадь по семь стаканов в день воды. Если хочешь знать мое времяпрепровождение, вот оно: Сегодня ровно неделя, как после моих успехов в Париже я сизжу в Vittel'e. Встаю в 6 часов утра, до 10 1/2 гуляю, пью пять стаканов воды и делаю общий массаж с теплым душем. В 10 1/2 завтракаю (легонько) и потом, отдохнув немного, снова хожу то туда, то сюда пешком до 6 часов вечера, причем от 4 до 5 часов пью еще два ста-

Рис. 1. Бланк анализа мочи Ф.И. Шаляпина от 10.03.1909 [5].
Fig. 1. Feodor Chaliapin's urinalysis report form, March 10, 1909 [5].



кана. Ложусь спать в 10 часов вечера. И так идет пока день за днем. Немного, правда, скучновато, но ничего не поделаешь – терплю. Еще пробуду здесь до 22 июля (французского), а потом поеду в деревню к себе половить рыбки» (6 июня 1909 г.).

Итак, новый недуг, сахарный диабет. В какой мере врачи начала XX в. были осведомлены об этом заболевании, история изучения которого насчитывает столетия? Каков был уровень понимания сущности этой болезни, ее диагностики, прогноза, методов лечения больных? К этому времени было известно о наличии в поджелудочной железе особых клеток (Пауль Лангерганс, 1869 г.), о развитии сахарного диабета у собак с удаленными поджелудочными железами (Йозеф Меринг и Оскар Минковский, 1889 г.), а также о работе русского ученого: «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некоторых других условиях» (Л.В. Соболев, 1901 г.). Спустя 7 лет после диагностирования сахарного диабета у Ф.И. Шаляпина установлена роль клеток поджелудочной железы, открытых в свое время П. Лангергансом, в продукции вещества, регулирующего уровень сахара в крови (английский физиолог Э. Шарпи-Шефер, 1916 г.). До эпохального открытия канадских ученых оставалось еще 12 лет (Фредерик Бантинг и Чарльз Бест, 1921 г.).

Но вернемся к нашему пациенту с верифицированным диагнозом сахарного диабета. Отныне и до конца дней заболевание будет неизменно сопровождать

Шаляпина, требуя от него постоянного самоконтроля, соблюдения врачебных рекомендаций, которые до определенного времени сводились к диете и санаторно-курортному лечению «...Сахар проклятуций – нужно лечиться. Лечиться мне необходимо...», – сокрушается он в одном из писем, при анализе которых можно косвенно судить об уровне гликемии, о состоянии процесса, о соматическом и психологическом состоянии певца. Ниже приводятся некоторые выдержки из писем певца о состоянии его здоровья.

«...Сейчас я сижу в Ваден-Бадене и изгоняю сахар – словом, przygotowуюсь к новому огромному труду в каторжных работах Америки...» (16 июля 1925 г. Ирине Шаляпиной. Баден-Баден).

«...Лето все провел я в леченьях и режимах. Меня порядком стал было беспокоить сахар, и пришлось ездить по курортам и санаториям. Теперь, слава богу, поправился хорошо и привел себя, кажется, в настоящий порядок к будущему сезону...» (16 сентября 1925 г. М. Горькому, Париж).

«...От всех этих неприятнейших переживаний у меня сильно повысился сахар – приходится иногда прибегать к инсулину (средство против сахара) и нынче конечно придется заняться усиленным лечением на водах (вероятно в Виши)» (23 апреля 1927 г.). Это было первое упоминание об использовании инсулина, который, как указывается в письме, применялся эпизодически («приходится иногда прибегать к инсулину»), вероятно, при ухудшении гликемических показателей вследствие различных причин (инфекции, стрессовые ситуации и др.). Возможно, что обострение заболевания в то время, потребовавшее назначения инсулина, было вызвано переживаниями Ф.И. Шаляпина по поводу решения Правительства России о лишении его звания Народного артиста, якобы за «помощь белоэмигрантам». Разумеется, эта ситуация сильно действовала на певца, вызвав у него психический надлом и повлияв на течение заболевания. Как известно, постановление Совета Народных Комиссаров от 24 августа 1927 г. о лишении Ф.И. Шаляпина звания «Народный артист» было отменено как необоснованное только в 1991 г.

«...Не радует меня только одно, что приходится стареть, а с этой проклятой вещью ослабевает и работоспособность. То, что раньше делалось легко, сейчас становится заметно труднее. Да еще и сахар мой нет-нет да и забеспокоит. Нынче летом был, во-первых, у д-ра Нордена в Франкфурте, а во-вторых, в Виши. Конечно, придерживаюсь диеты и пока иду, как говорится, полным ходом вперед, но все же годы начинаю чувствовать» (27 октября 1927 г. Ирине Шаляпиной, Вена). В письме упоминается видный немецкий интернист Карл фон Норден (1858–1944), автор фундаментальных трудов: «Сахарный диабет и его лечение» (1895 г.), «Руководство к патологии обмена веществ» (1900 г.), перевод которого на русский язык сделал И.М. Сеченов. В середине 1920-х годов Карл фон Норден был приглашен Советским партийным руковод-

ством в Москву для лечения партийных руководителей и высокопоставленных чиновников, которым активно назначались разработанные им различные комплексы питания, в частности для больных диабетом.

«...Здоровье мое стало много лучше. Конечно, сижу на суровой (сравнительно) диете – вот уж год, как не взял в рот капли сахару – пил сахарин, а теперь и хлеба употребляю мало – и, слава богу, стал бодрее, и чувствую себя весьма недурно, а кстати, еще и не курю...» (14 февраля 1928 г. Ирине Шаляпиной, Нью-Йорк).

«...Здоровье мое, в общем, все такое же. И все бы ничего, но... сахар все время живет. Несмотря на диету (правда, несерьезную), все-таки немного обрывается...» (19 ноября 1931 г. Ирине Шаляпиной, Париж).

«...Я сегодня начал курс лечения, т.е. я не считаю себя больным, но у меня есть порядочно сахару в организме...» (27 июля 1932 г.). Трудно сказать, о каком «курсе лечения» идет речь (коррекция дозы инсулина?, санаторно-курортное лечение?), однако можно предположить ухудшение лабораторных показателей у Шаляпина, хотя он и «не считает себя больным».

«...Выздоровливаю, но еще не покидаю постели. На днях скрутила меня препротивнейшая инфлуэнца. Температура мамила до сорока, а сейчас пришла в норму, если выздоровлю, поеду в Германию на Рейн. В начале августа поеду в Клиши. Сахар мой продолжает упорствовать, несмотря на сравнительно строгий режим» (11 июля 1933 г.).

«...Здоровье в том же положении. Сахар, конечно, всегда есть, но слава Солнышку немного...» (21 июля 1934 г. Ирине Шаляпиной, Тироль).

«...Здоровьишко начинает идти на убыль. Сахар стал несколько прогрессировать, – я столько лет работал совершенно по-верблюжьки, что хочется на старости пожить немного в тишине и... попариться в бане... завтра поеду в Вену, в санаторий на несколько дней – к профессору Фальта. Он оттуда пошлет меня, наверное, в Карлсбад, а может быть, сюда же в Тироль, в Bad Gastein...» (3 августа 1934 г. Ирине Шаляпиной, Тироль). Впервые упоминается имя австрийского эндокринолога Вильгельма Фальта, неоднократно консультировавшего Ф.И. Шаляпина. В этот раз поводом для консультации было, вероятно, ухудшение состояния, лабораторных показателей, а возможно, и близость места пребывания певца к клинике В. Фальта.

«...Здоровье мое не плохо, но и не блестяще, как в былые времена. Сахар все в том же положении, но все же я не очень уже страдаю от него...» (24 декабря 1934 г. Ирине Шаляпиной, Неаполь). Упоминание о «сахаре в том же положении» могло свидетельствовать об устойчивых, плохо поддающихся лечению показателях гликемии и нестабильности заболевания.

Очевидно, что наличие диабета могло объяснять частые инфекции респираторного тракта и других локализаций, о которых неоднократно писал сам певец:

«Выбрал было время писать тебе на четвертой неделе поста – глаза заболели, да так основательно, что просидел десять дней в повязках. Злокачественные нарывы какие-то, в виде ячменей на веках – просто исстрадался и даже роптал весьма сурово на бога. Ну, да все обошлось, и я пока здоров совершенно» (19 апреля 1913 г. М. Горькому). А позже в письме к Ирине вновь указывается на гнойный конъюнктивит: «с Москвы у меня заболел глаз и болит до сего времени, то есть два дня или три мне лучше, а потом снова нарывы и я опять мучусь (сейчас мне как раз лучше)» (декабрь 1916 г. Петроград). И в дальнейшем тоже часто об этом: «...Я хотя и здоров, но все же жду... Годы и Сахары. Конечно, держу по возможности диету, но сейчас только что перенес семь фурункулов в ушах и в носу. Было очень болезненно и проволандался недели три. Сейчас фурункулы ушли, но осталась экзема...» (17 марта 1932 г. Ирине Шаляпиной, Монте Карло). Приведенные выдержки из писем Ф.И. Шаляпина являются ценным клиническим доось певца, позволяющим воссоздать своеобразную «эпистолярную» историю болезни о течении сахарного диабета, наличии и характере инфекционных осложнений, эффективности лечения, качестве жизни пациента.

Ревматологические и кардиологические проблемы

В 1911 г. у Ф.И. Шаляпина появляются симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата. Так, в письме к журналисту и мемуаристу К.П. Пятницкому певец сокрушается: «... Проклятая болезнь!.. Ведь совсем не могу ходить. Сегодня, правда, немного лучше. Конечно, виноват я сам, потому что отнесся очень легкомысленно к вывиху и растяжению в свое время и лечился очень поверхностно, а тут еще и подагра. Сейчас отправлюсь в Виши (знаменитый бальнеологический курорт во Франции – Л.Д.) по указанию доктора» (7 июля 1911 г.). Далее, в письме к дочери Ирине сообщается о необходимости продолжить лечение в связи с недостаточным эффектом на курорте Виши (массаж, гимнастика, минеральная вода) и сохраняющейся симптоматикой: «...через дней пять, а может, и еще раньше, я приеду к вам на несколько деньков, а потом поеду еще немного полечить мою ногу и руку. Мне хотя уже и лучше, но я все-таки хромаю и не могу свободно писать, на руке у меня болит большой палец. Воды Vichy совсем меня не вылечили...» (август 1911 г.). Несколько позже Шаляпин пишет управляющему Императорскими московскими театрами В.А. Теляковскому уже из другого курортного места: «...Вы, наверное, слыхали, что в одном из представлений «Дон Кихота» в Париже я, оступившись в последнем действии, подвернул себе ногу, – получилось растяжение сухожилий, да еще с надрывами. Доктор, пользовавший меня вначале, оказался еще более легкомыслен, чем я, и в результате – ...сизу и лечусь, то водами, то грязями. К противоположному растяжению привязалась еще подагра, и одно время мне пришлось хо-

дить на костылях. Теперь, конечно, значительно все улучшилось, но, однако, в скучнейшем городке Asqui придется просидеть еще дней двенадцать» (2 сентября 1911 г.).

Приведенные в этих письмах данные свидетельствуют о наличии у Шаляпина длительно существовавшего (около 3 месяцев!) суставного синдрома с функциональными нарушениями («...пришлось ходить на костылях...», «...я все-таки хромаю и не могу свободно писать, на руке у меня болит большой палец...»). Упоминаемые «вывих», «растяжение сухожилий, да еще с надрывами», вероятно, могли быть связаны с неким травматическим событием («подвернул себе ногу»). Однако с учетом локализации болей в других суставах и упоминании о якобы «привязавшейся» подагре можно предполагать подагрический артрит с выраженным левым синдромом (хождение на костылях типично для больных острыми приступами подагры), особенно с учетом выявленного в 1909 г. высокого уровня мочевой кислоты в моче и в крови (один из немногих реальных медицинских документов певца). Кроме того, по воспоминаниям современников, Федор Иванович обожал застолья, имел во Франции винный погреб, а за один присест съедал два фунта икры (900 г!) с баранками. О своем пристрастии к вину сам певец мимоходом упоминает в одном из писем к дочери Ирине, написанном, кстати, из курортного местечка близ Карлсбада для лечения ревматических заболеваний: «...каждый день езжу также в Карлсбад пить воду Mulburn для лечения моего сахара. Я хотя и лечусь, беру ванны и пью карлсбадскую воду, но здоровье мое пока совсем не плохое... сердце работает хорошо, легкие дышат легко, печенка тоже не хворает, но, конечно, утомлена, переваривая красные вина, к которым, как ты знаешь, я большой охотник» (12 июня 1931 г.).

Но вот у больного сахарным диабетом, в дополнение к ревматологическим, возникают кардиологические симптомы, которые в будущем еще дадут о себе знать. В 1913 г. у певца стали появляться интенсивные боли в области сердца, в связи с чем, по совету врачей, он едет в Финляндию в санаторий доктора Рауха, откуда в письме к И.Е. Репину описывает свою клиническую симптоматику: «...Здоровье мое поправляется, я чувствую себя гораздо лучше – сердце мое просто-напросто было переутомлено, и доктор сказал, что в биении есть акцент, – это значит, что второй удар всегда напряженнее первого. Сейчас не знаю в каком оно положении, но знаю только, что, несмотря на все движения в течение дня, я несколько не устаю. Уже три дня подряд по одному часу катаюсь на коньках по озеру – чудно. Немного устают ноги, но я не останавливаюсь и продолжаю, несмотря на то, что бывает всегда очень больно от утомления...» (7 февраля 1914 г., ст. Иматра). Судя по хорошей переносимости физических нагрузок (катание на коньках!), вероятность ишемической болезни сердца кажется сомнительной, хотя если принять информацию об «акценте в биении» («второй удар всегда напряженнее первого»)

за акцент 2 тона на аорте, то нельзя исключить и артериальную гипертонию, и атеросклеротическое поражение аортального клапана. Если же речь шла об акценте 2 тона на легочной артерии, тогда допускается мысль о наличии легочной гипертонии, что, кстати, заставляет вспомнить о диагностированной московскими эскулапами в 1905 г. эмфиземы легких и увеличении правого желудочка. Кроме того, в письме Ф.И. Шаляпина из санатория Рауха упоминается о болях в нижних конечностях во время катания на коньках, сохраняющихся при продолжающейся нагрузке (диабетическая полинейропатия?), хотя сам певец считает, что «очень больно от утомления».

В 1921 г. Ф.И. Шаляпин вместе со второй женой, Марией Валентиновной Петцольд, и ее детьми уезжает на гастроли в Америку. По прибытии в Нью-Йорк певец заболевает, и намеченные концерты отменяются один за другим. Об этой болезни известен только сам факт длительного заболевания – с конца октября до начала декабря, о чем певец пишет сыну Борису: «Ведь я болел пять недель, ты только подумай. Мало того, что в это время ничего не заработал, да должен быть еще и убытки заплатить за семь отмененных концертов» (2 января 1922 г.). С учетом длительного течения, плохо звучащего голоса, что у Шаляпина могло быть связано только с болезнью, можно предполагать очередной эпизод респираторной патологии (ларингит?, обострение хронического бронхита?). В июле 1922 г. Ф.И. Шаляпин с семьей находится на лечении в Бад-Хомбурге, а в скором времени, 29 июня 1922 г. певец вновь уезжает за границу. Но теперь уже навсегда.

Летом 1924 г., почти через 20 лет после проведенной певцу операции на гайморовой полости, вновь напоминает о себе синусит и возникнет необходимость оперативного лечения. Об этом Ф. Шаляпин пишет М. Горькому: «...Я махнул бы [к тебе], да проклятая болезнь привязывает меня к докторам, к Парижу. У меня все тот же старый гайморит, и, вероятно, придется делать операцию. Конечно, боюсь за мой голос, все-таки скулу долбить для звука как будто бы и неудобно...» (26 июля 1924 г.). А в письме к дочери Ирине указывается даже дата предстоящей операции «...сам хотел нынче ехать, да опять проклятый нос! 20 сентября нужно делать операцию. Да ввиду присутствия сахара в организме нужно к ней приготовляться, вот тут и поди погляди – выбраться-то и трудно, а в октябре опять сезон в Америке...» (14 августа 1924 г.). Рецидивы синусита свидетельствовали о наличии у певца очага хронической инфекции верхних дыхательных путей. Трудно судить о показаниях к данной операции, но судя по высказыванию специалистов о «желательности операции», довольно длительному (двухмесячному) сроку между принятием решения об операции и ее проведением речь могла идти о плановом хирургическом вмешательстве, в отличие от необходимости проведения срочной операции в 1903 г. доктором П.И. Постниковым в Москве. К тому же не следует забывать, что «парижская операция» проводилась на фоне имеюще-

гося у певца сахарного диабета и требовала, как он сам писал, более серьезной подготовки. О проведенной 25 сентября операции сообщалось в одной из парижских газет: «После двух концертов в Берлине у Шаляпина вновь обострилась болезнь горла и он вынужден был отменить объявленный в Вене концерт. Артист посоветовался с некоторыми специалистами в Берлине, которые высказались за желательность операции. Шаляпин прибыл в Париж, где был оперирован 25 сентября доктором Нэ. Операция прошла удачно» [6].

Тяжелая пневмония

Как уже упоминалось, наличие у Шаляпина сахарного диабета, к тому же плохо контролируемого, несмотря на применение инсулина, способствовало, как и у других пациентов, чрезвычайно высокой восприимчивости к различным инфекциям, принимавших тяжелое, порой угрожающее течение. Такое и случилось с Федором Ивановичем во время его очередной гастрольной поездки в Америку в 1935 г. Об этом можно получить сведения из разных источников (письма самого певца, интервью с его сыном Федором, личным врачом Шаляпина профессором П. Абрами) с некоторыми подробностями и деталями. Вот как описывает сам Ф.И. Шаляпин течение и симптомы своего заболевания в письме к дочери Ирине. «20 апреля я сел в N. York'e на пароход, а 21-го к вечеру почувствовал недомогание, слег – смерил температуру, оказалось 39 и 4. Вот с этого момента и начало меня поджаривать. Приехали в Havre 27-го. Температура все время 38-9. Пришлось остаться в Hotel'e. Пробыл тут шесть дней, а температура все 38 и 9 и днем, и ночью. Выписал из Парижа профессора (кстати, моего друга), знаменитого M-r Abrami. Осмотрел и сказал, чтоб завтра же ехал в Париж. Ехать мог только лежа, взяли амбуланс (карету скорой помощи). Как раз приехал Федя, и меня всунули в карету. Шесть часов тряслись до Парижа. По дороге пил воду, поперхнулся, закашлялся до рвоты. Вырвал желтой жидкостью (желчь), и, представь, стало немного лучше. Приехал было домой, но дома сказали, что профессор приказал везти в госпиталь. Там пробыл дней двенадцать и стал себя чувствовать с температурой нормальной. Переехал домой и вот теперь уж пять дней встаю с кровати и даже выезжал уже два раза в Булонский лес. Все идет пока хорошо, но имею мало сил, так как за этот месяц потерял 14 кило в весе. Хожу "шкелетом", но радуюсь все-таки, что не подох, а Abrami сказал Марии Валентиновне и Феде, что я очень плох и что может легко случиться и трагедия, нн-о... Слава богам, все прошло, и я начинаю оживать, думаю, в середине июня начну работать» (Париж, 22 мая 1935 г.)

В этом письме, датированном уже в период выздоровления, описывается клиническая картина тяжелой инфекции с высокой лихорадкой, интоксикацией, выраженной слабостью – состоянием, внушающим врачам опасения и потребовавшем госпитализации больного. Ф.И. Шаляпин считает началом заболевания

21 апреля, т.е. следующий день после отплытия парохода из Нью-Йорка. Несколько уточненная информация о развитии событий была получена журналистами от сына певца Федора, уже по прибытию в Париж 4 мая 1935 г.: «Сегодня у нас отлегло от сердца. А вечером состояние отца нас положительно пугало. Помимо высокой температуры он не мог пошевелить даже пальцем, даже рот открывал с трудом. Болело буквально все тело как при ревматизме. Таковы проявления сильного гриппа, осложненного диабетом. Отец заболел еще перед посадкой на пароход. Уже на последнем американском концерте он пел простуженным. Во время путешествия через океан у Федора Ивановича все время держалась высокая температура. И он ничего не придумал лучшего, как обтираться морской водой. Всю дорогу он шутил. И даже третьего дня в Гавре, когда его совершенно беспомощного на простынях переносили из гостиницы Фраскати в санаторный автомобиль, не переставал подшучивать. Сейчас Федора Ивановича лечат от гриппа и от диабета – впрыскиванием инсулина. Пользует Федора Ивановича кроме проф. Абрами его постоянный врач доктор Ле Мэ. 3 мая утром температура была 37,8, вечером – 38» [7]. Сын Ф.И. Шаляпина считает, что признаки заболевания у отца появились еще до отплытия парохода («на последнем американском концерте он пел простуженным»). Не исключено, что болезнь могли усугубить обтирания морской водой. Подтверждается наличие постоянной высокой температуры на пароходе, отсутствие общемозговой симптоматики («всю дорогу он шутил»), а также лечение «впрыскиванием инсулина». Вероятно, произошла декомпенсация течения сахарного диабета на фоне тяжелой инфекции. Ситуация с местом лечения Федора Ивановича проясняется из газетных сообщений по поводу болезни певца: «...Американский госпиталь целый день осаждают журналистами. Целый день дежурят члены семьи певца – супруга Мария Валентиновна и дети...» и от 4 мая: «В здоровье Шаляпина в течение вчерашнего дня наступила значительная перемена к лучшему. Наш сотрудник побывал вчера в американском госпитале в Нейи, где лежит знаменитый артист» [7] (рис. 2). Госпиталь в парижском предместье Нейи сюр Сэн, основанный американцами в 1904 г., существует до настоящего времени. Спустя 85 лет после болезни Ф.И. Шаляпина в этом госпитале окажется мировая кинозвезда второй половины XX в. Ален Делон, госпитализированный с инсультом.

Сын Ф.И. Шаляпина называет заболевание отца гриппом, как и профессор П. Абрами, который на вопрос журналиста, чем именно болел певец, отвечает: «Злокачественным гриппом, как вы знаете Шаляпин выехал из Нью-Йорка 20 апреля на "Пари". Два дня спустя он почувствовал первые приступы болезни. Несмотря на усилие пароходных врачей, состояние его не улучшалось. В среду меня вызвали в Гавр. Принимая во внимание тяжелое состояние артиста, я потребовал, чтобы его немедленно перевезли в Па-

Рис. 2. Ф.И. Шаляпин среди медперсонала госпиталя в Нейи на окраине Парижа. Май, 1935 г. [7].

Fig. 2. Feodor Chaliapin with medical staff of Neuilly hospital located at the edge of Paris. May, 1935 [7].



риж» [7]. Однако наличие столь длительной лихорадки (почти две недели) и тяжелое течение не позволяли исключить развитие пневмонии. Тем более что в опубликованном 4 мая бюллетене за подписью П. Абрами указывалось на наличие у больного легочной симптоматики: «Отмеченное вчера улучшение наблюдалось и сегодня. Температура понижается. Явления со стороны легких уменьшаются. Работа почек и деятельность сердца вынуждают к известной осторожности» [7]. Судя по высказываниям профессора, в разгар заболевания имели место симптомы поражения легких, что скорее свидетельствует в пользу пневмонии, а по мере улучшения состояния, понижения температуры «явления со стороны легких уменьшаются». В то же время П. Абрами реально оценивал клиническую ситуацию и воздерживался от прогноза: «Больной провел спокойную ночь, но положение его остается очень серьезным. В его возрасте 62 года всегда приходится опасаться осложнений, и я должен быть крайне сдержанным в моих предположениях» [7]. Не следует забывать, что болезнь протекала у пациента с сахарным диабетом, да еще за несколько лет до эпохального «благовеста» из лаборатории Александра Флеминга – появления пенициллина!

В одной из парижских газет от 10 мая появилась информация о состоянии здоровья певца: «Ф.И. Шаляпин окончательно вступил на путь выздоровления. Врачи, пользующие Шаляпина, констатировали, что перенесенное им воспаление легких несколько не отразилось на голосовых связках. Больной все еще испытывает большую слабость. Если, как можно надеяться, температура в ближайшие 2–3 дня окажется нормальной, Федор Иванович будет перевезен к себе на квартиру, а затем переедет на поправку в Фонтенбло» [7]. Как видно, все-таки озвучивается диагноз пневмонии («перенесенное им воспаление легких»), не отразившее на голосовых связках, о чем в первую очередь спешили сообщить журналисты.

Очередное письмо к Ирине из Парижа звучит уже более оптимистично: «Я поправился совсем. Прибавил в весе 5 кило и чувствую себя совсем хорошо. Гуляю,

езжу за город, но инфекция гриппа оставила следы. У меня (не очень сильно) болят обе руки от плеча к локтю – это ревматизм в суставах. Доктор говорит, что это последствия инфекции и что *Aix les Bains* меня исправит совсем» (17 июня 1935 г.). Однако в следующем письме снова о «ревматических» симптомах и о продолжающемся по этому поводу лечении в «*Aix les Bains*» (термальный курорт во Франции): «...А я вот тут разлечиваю последствия моего проклятого гриппа. А последствие – это ревматизм в руках от плеча к локтю. Конечно, это не такой уж ревматизм, а пока небольшой, но и этот довольно неприятно беспокоит...» (9 июля 1935 г.). Трактовка болевого синдрома «от плеча к локтю» без признаков воспаления (припухлость, покраснение и др.) затруднительна (фибромиалгия?, плечелопаточный периаартрит?). Локализация для подагрического артрита не типична, а связь с перенесенной инфекцией сомнительна.

В начале 1936 г., едва оправившись после перенесенной тяжелой болезни, Ф.И. Шаляпин отправляется в длительную, почти полугодовую поездку на Дальний Восток, в Японию и Китай. И вновь его настигает ларингит, и вновь он выступает больным [8]. В связи с заболеванием певца его наблюдал доктор Витензон, о котором есть некоторая информация, повлекшая за собой спекуляции о его роли в дальнейшем развитии заболевания певца. «...Харбинский доктор Витензон, в свое время разоблаченный как комиссар в Благовещенске, советский сексот и агент ГПУ (по воспоминаниям свидетелей к певцу он проявлял повышенный интерес и сопровождал его по собственной инициативе). Этот врач по заданию ГПУ мог при ингаляциях с ментолом неоднократно ввести в рот Федору Ивановичу радиоактивное вещество...» [9]. Впрочем, комментарии к таким фантастическим гипотезам излишни. Можно лишь утверждать с учетом характера рецидивирующих симптомов у Ф.И. Шаляпина о наличии у него хронического ларингита, нередко развивающегося у певцов-вокалистов и рассматривающегося как профессиональное заболевание со специфическими признаками в виде «певческих узелков» на голосовых связках.

Ф.И. Шаляпин возвращается из этого длительного турне в хорошем состоянии и настроении, а после краткого пребывания в Париже отправляется в Вену, 16 июля 1936 г. в Рентгенологическом институте при больнице королевы Елизаветы Федору Ивановичу проводится рентгенография органов грудной клетки (см. рис. 5), а спустя три дня в баварском курорте Райхенхалле выполняется электрокардиографическое исследование. Причина проводимых исследований остается неясной. Были ли они плановые или показания к ним возникли в связи с клинической ситуацией (острое респираторное заболевание, боли в области сердца и др.). Поводом для проведения рентгенографии легких мог стать кашель, беспокоивший певца и раньше, о чем он неоднократно упоминал в своих письмах, но усилившийся после перенесенной пневмонии. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось, ско-

рее всего, в рамках профилактического обследования, поскольку о каких-то кардиальных симптомах в то время нигде не упоминалось.

Последнее выступление Ф.И. Шаляпина на оперной сцене

В мае 1937 г. певец отправляется в Варшаву, где 6 мая состоялось его последнее выступление на оперной сцене. И вновь спектакль отменяется из-за болезни. «...Сам вот уже восемь дней сижу в этом пансионе, около Варшавы. Вероятно, простудился и должен был второй (“Борис”) спектакль отложить (пою его сегодня)... У меня что-то плохо с трахеей. Все время есть раздражение, а то потом вдруг обостряется, и петь не могу. Кто знает! Может быть, это уже старость...» (6 мая 1937 г., Ирине Шаляпиной). Накануне представления Шаляпина в его гостиничном номере посетила писательница-переводчик Г. Гуляницкая, которая описывает свои тяжелые впечатления при виде певца: «...В большой комнате в глубоком кресле с газетой в руках сидел старик. На какое-то мгновение захватило дыхание. Что случилось? Федор Иванович был в халате, какой-то отяжелевший, сгорбившийся, бледное лицо с нездоровым оттенком (курсив мой) прорезали глубокие, скорбные морщины...» [10]. Обремененный постоянно дающими о себе знать болезнями, истощенный и необычайно уставший от «музыкальных странствий» по всему свету, перешагнувший 60-летний рубеж Шаляпин ощущал, что его царствование в опере подходит к концу. Не эти ли мысли посещали певца перед выходом на сцену в последний раз, чтобы в сцене смерти Бориса произнести: «Я царь еще»? И слушатели поймут, что это не только предсмертный вопль царя Бориса, но и прощальный возглас «царя Федора» (рис. 3). Год спустя возглас «Я царь еще» будет постоянно звучать по парижскому радио в последние дни умирающего певца. И все парижане знали, о каком «царе» идет речь!

По возвращении Федора Ивановича в Париж дочь Дарья обращает внимание на бледность отца и еще одну внешнюю деталь на его лице: «...В Париж он вернулся усталым и необычно бледным. В добавок у него появилась еще какая-то шишка на лбу посередине лба. Она его сильно смущала, но он старался отшучиваться: – “Еще вторая и я буду настоящим рогоносцем!”. Доктор тоже почему-то решил ее не вырезать. Быть может, надеялся, что рассосется, быть может... но я точно не знаю...» [11]. Дарья Шаляпина обращает внимание на две визуальные детали у отца – «необычную бледность» и «какую-то шишку на лбу». Напомним, что на бледность лица Ф.И. Шаляпина было обращено внимание еще во время его пребывания в Варшаве в мае 1937 г. («...бледное лицо с нездоровым оттенком прорезали глубокие, скорбные морщины...»). Это позволяет предполагать наличие у певца анемии, что позже будет подтверждено результатами лабораторного исследования. А вот что пишет по поводу той самой «шишки на лбу» импресарио

Рис. 3. Ф.И. Шаляпин в роли царя Бориса в опере М. Мусоргского «Борис Годунов».

Fig. 3. Feodor Chaliapin as Tsar Boris in M. Musorgsky's opera Boris Godunov.



Рис. 4. Вильгельм Фальта (1875–1950), австрийский эндокринолог.

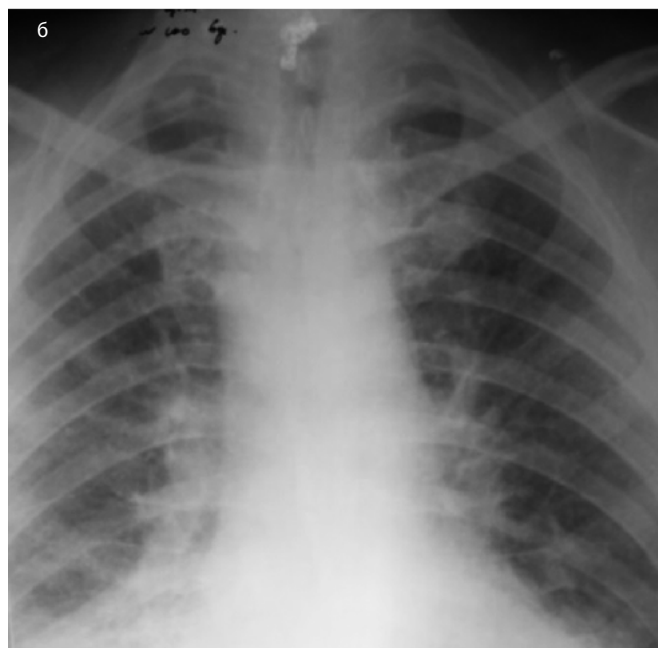
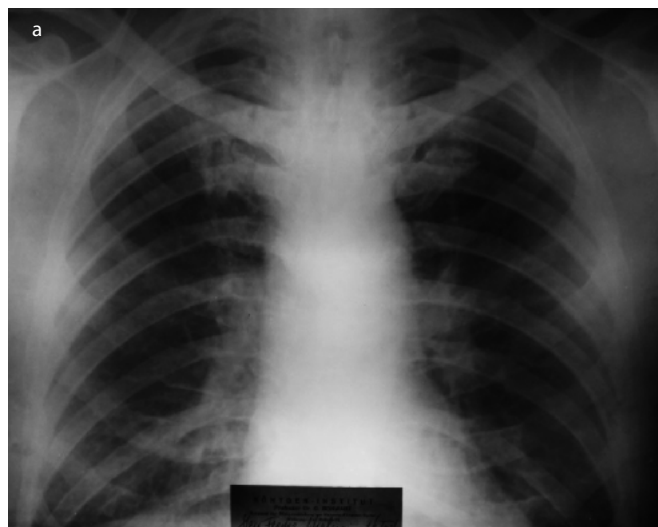
Fig. 4. Wilhelm Falta (1875–1950), Austrian endocrinologist.



Ф.И. Шаляпина М. Кашук, который сопровождал певца в его многочисленных поездках и, разумеется, был в курсе всех событий. «В июне 1937 г. (дата точно не указана) в Париже Шаляпин подвергся маленькой операции: проф. Де Мартель срезал образовавшуюся у Ф.И. на лбу шишку, оскорбляющую эстетический вкус Ф.И-ча. После того как следы операции исчезли,

Рис. 5. Рентгенограммы органов грудной клетки Ф.И. Шаляпина: 16 июля 1936 г. – а; 15 сентября 1937 г. – б [13].

Fig. 5. Chest radiographs of Feodor Chaliapin. A – July 16, 1936. B – September 15, 1937 [13].



Ф.И. вместе с Марией Валентиновной, дочерью Мариной и Марфой выехали на своем автомобиле в Эмс, где Ф.И. решил пройти курс лечения. Нельзя сказать, чтобы врачи настаивали на поездке именно в этот курорт, но сам Ф.И. верил, что там горло поправится и дышать станет легче, – к этому времени он стал жаловаться на тяжесть в дыхательных путях, а проф. Абрами тогда уже обратил внимание Ф.И-ча и окружающих на переутомление сердца» [12]. Обращает внимание, что у оперировавшего профессора не возникало ни малейших сомнений относительно показаний и безопасности удаления данного образования, что подтвердилось быстрым заживлением послеоперационной раны и исчезновением «следов операции». Все это позволяет предполагать доброкачественный характер образования (липома?).

Последний год жизни. Прогрессирующая сердечная недостаточность

12 сентября 1937 г. Федор Иванович Шаляпин приезжает в Вену для консультации у известного австрийского эндокринолога, профессора Вильгельма Фальта (рис. 4). Австрийская медицина уже тогда была одной из лучших в мире, а самому В. Фальту принадлежит приоритет выделения в 1930 г. двух типов сахарного диабета. На основании эффективности инсулина у больных он предложил различать «инсулин-чувствительный» и «инсулин-нечувствительный» типы, что было предвестником современной классификации диабета на инсулинозависимый (тип 1) и инсулинонезависимый (тип 2).

15 сентября 1937 г. профессор Г. Шварц проводит повторное рентгенологическое исследование грудной клетки (рис. 5).

По заключению известного российского рентгенолога, профессора Л.С. Розенштрауха (1918–2016), анализировавшего рентгенограммы Шаляпина, отмечена отрицательная динамика в сравнении с рентгенограммой от 16 июля 1936 г.: «Значительное ухудшение: понижение прозрачности базальных отделов легких за счет гипостаза, общий застой, неструктурные расширенные корни, много линий Керли Б, эмфизематозность легких» [2]. Рентгенологическая картина позволяет говорить о наличии у больного признаков сердечной недостаточности в сочетании с эмфиземой легких (может быть прав был А.А. Остроумов почти 30 лет тому назад?), что возможно и составляло субстрат основного клинического симптома у Ф.И. Шаляпина – одышки. Однако не следует забывать о вероятности наличия и анемии (упоминание о бледности лица в мае 1937 г.), как одной из дополнительных причин одышки.

ЭКГ-исследование от 21 сентября (рис. 6). Длительность желудочкового комплекса 0,65–0,68 с; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 уд/мин; время предсердно-желудочкового проведения – 0,25 с (норма – до 0,20 с). Сегмент ST во II отведении ниже изоэлектрической линии.

ЭКГ-исследование от 22 сентября (рис. 7). Длительность желудочкового комплекса – 0,60 с, ЧСС – 100 уд/мин; время предсердно-желудочкового проведения во II отведении отчетливо удлинено – 0,25 с. После физической нагрузки отмечается отчетливое снижение сегмента ST ниже изоэлектрической линии в I и особенно во II отведениях.

Обращает внимание (описание заключения), что из двух ЭКГ (21 и 22 сентября) последняя ЭКГ была снята после физической нагрузки (подъем на второй этаж). Вероятно, у врачей возникло подозрение на наличие у певца ишемической болезни сердца, в связи с чем для подтверждения предполагаемой ишемии миокарда и при отсутствии в то время других методов была выполнена ЭКГ после физической нагрузки. К тому времени немецкие врачи были не только осведомлены, но и использовали в своей практике проведение нагрузочных ЭКГ-проб. Впервые изменения ЭКГ при возникнове-

Рис. 6. Электрокардиограмма Ф.И. Шаляпина от 21 сентября 1937 г. [14].

Fig. 6. Feodor Chaliapin's ECG dated September 21, 1937 [14].

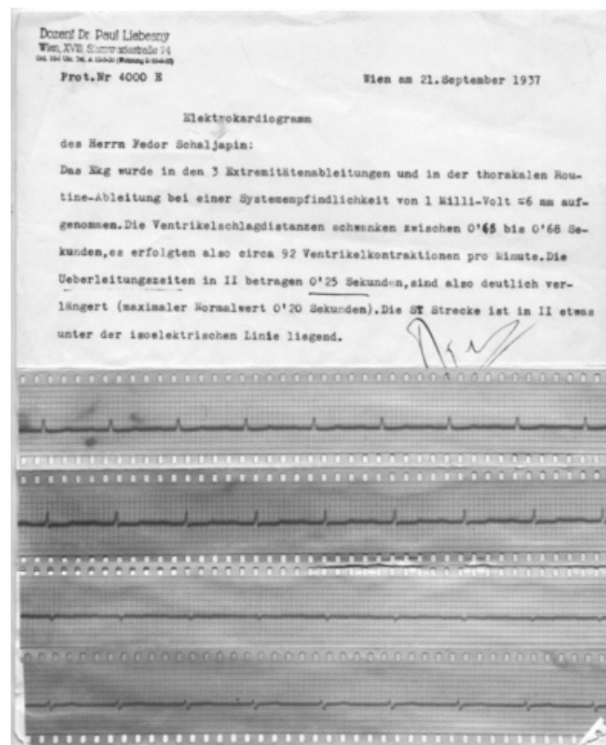
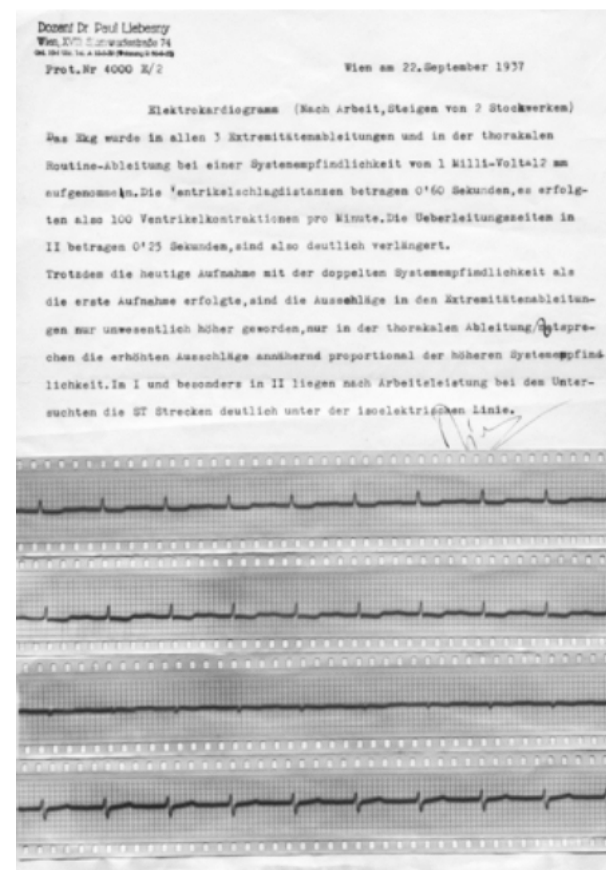


Рис. 7. ЭКГ Ф.И. Шаляпина от 22 сентября 1937 г. после нагрузки [14].

Fig. 7. Feodor Chaliapin's postexercise ECG dated September 22, 1937 [14].



нии болей во время физической нагрузки у больных со стенокардией напряжения были описаны Н. Фейлом и М. Сигалом в 1928 г. в США, а годом позже А. Мастер и Ф. Оппенгеймер разработали стандартизованный протокол снятия ЭКГ после физической нагрузки. В 1950 г. А. Мастер в США внедрил двухступенчатую пробу с нагрузкой, при которой в качестве дозированной физической нагрузки использовался подъем и спуск по двухступенчатой лестнице с высотой каждой ступени 22,6 см (двухступенчатая проба Мастера). Результат оценивали по данным ЭКГ, снятой до и сразу после нагрузки, а также через 2 и 6 мин после прекращения нагрузки. На снятой у Ф.И. Шаляпина ЭКГ после физической нагрузки отчетливо видна депрессия сегмента ST, что свидетельствует об ишемии миокарда. На основании анализа нескольких ЭКГ Ф.И. Шаляпина, хранящихся ГМТИ им. А.А. Бахрушина, российский кардиолог профессор П.М. Злочевский (1930–2008) сделал следующее заключение: «наличие у больного ишемической болезни сердца в активной форме (с приступами стенокардии), осложнившейся сердечной недостаточностью» [2]. Можно считать, что появившиеся изменения на ЭКГ в виде снижения сегмента ST после нагрузки свидетельствовали об ишемии миокарда, и дали основание П.М. Злочевскому предполагать ишемическую болезнь сердца. Однако судить об ее активности, в частности о приступах стенокардии, а тем более о наличии сердечной недостаточности при отсутствии информации о клинических признаках по данным ЭКГ не представляется возможным.

В связи с обеспокоенностью врачей состоянием здоровья Ф.И. Шаляпина было решено поместить больного в санаторий с целью наблюдения и дальнейшего лечения. 2 октября 1937 г. врач венского санатория пишет профессору П. Абрами тревожное письмо о состоянии здоровья Ф.И. Шаляпина: «Многоуважаемый коллега! у меня Шаляпина наблюдается ухудшение состояния по сравнению с более ранним пребыванием его в Вене. Теперь имеется тяжелое нарушение сердечной мышцы, длительная тахикардия и прилагаемая ЭКГ показывает удлинение времени юберляйтунги и углубление *Mittelstuckes*, особенно после нагрузки. Рентгенологически выявляется эмфизема и выраженная *Stauungerscheimunges*. Основные жалобы заключаются в нехватки воздуха и чувства давления на грудь. Кроме того, проводится лечение увеличения (опухания) печени» [15]. Комментируя это письмо, можно судить о наличии у больного клинических признаков стенокардии («чувство давления на грудь»), подтвержденной данными ЭКГ после нагрузки, а также симптомов сердечной недостаточности (длительная тахикардия, чувство нехватки воздуха, увеличение печени, рентгенологическая картина застойных явлений в легких). По возвращении в Париж Ф.И. Шаляпин представляет результаты обследования в Вене профессору П. Абрами, а после консультации и рекомендации врачей сообщает о своем состоянии в письме к дочери Ирине: «...Я очень серьезно заболел и вынужден был

отказаться от всех контрактов. Доктора не позволяют двигаться и я должен все время полулежать. У меня заболело сердце, и, говорят, будто бы месяцев 5–6 я не должен делать никаких движений. Я кашляю и задыхаюсь» (7 октября 1937 г.). Наиболее вероятно, что врачебным вердиктом, позволившим дать такие рекомендации, была сердечная недостаточность, признаки которой можно найти в другом письме к той же Ирине: «Я продолжаю лежать и время от времени имею припадки, т.е. как бы задыхаюсь. Доктора говорят, что я еще должен буду пролежать месяца 1,5, потом, по улучшении, они пошлют меня, вероятно, в горы. Но не выше 700 метров» (письмо без даты, датируется по содержанию в совокупности с письмом от 6 ноября 1937 г.). Обращает внимание, что больной испытывает приступы удушья в лежачем положении (ортопноэ) – ключевом симптоме сердечной недостаточности.

Очередное письмо к дочери Ирине является своеобразным резюме истории болезни певца за последний год, где представлены исчерпывающие сведения о течении заболевания, характере и выраженности клинических симптомов, диагностике, методах лечения и его эффективности, психологическом состоянии пациента, отношении к врачебным рекомендациям. «...Вот уже больше года как я страшно кашляю. Это были приступы с задыханьем, но я всегда думал, что это бронхит или трахеит, и все делал для того, чтобы от этого проклятья избавиться. К сожалению и доктора относились поверхностно, и не один, как следует, все не исследовал. “Ну, говорят, конечно, есть некоторая усталость сердца, но помилуйте – Вы такой гигант – все пройдет. Поезжайте на отдых, например в Эмс”. Я поехал, но... лучше не становилось, поехал в горы, но лучше не становилось. Поехал наконец в Вену, в санаторий, и тут только доктора мне объявили, что у меня переутомление и расширение сердца; а я уже побрился, например, задыхался, как будто шел по крутой лестнице кверху. Немедленно уложили меня в постель и не приказали ходить даже по комнате – так вот, приехав в Париж, я уже лежу и полулежу шесть недель. Говорят, что придется лежать еще приблизительно месяц с лишним. Ты себе не можешь представить, как ужасно, когда ты чувствуешь потребность вздохнуть глубоко и не можешь, потому что на середине вдоха должен закашляться, как лошадь... Будем ждать выздоровления, но... не знаю, смогу ли работать. Будет ужасно, если я уже инвалид. Во всяком случае, этот сезон уже зачеркнут. Везде пришлось отказаться» (14 ноября 1937 г., Париж). Как видно, основным проявлением заболевания остается выраженная одышка при минимальной нагрузке. Однако вскоре Шаляпин сообщает в одном из писем о незначительном улучшении состояния и даже выезжает на автомобиле а Булонский лес на 40 минут. «Доктора это позволили, но предупредили, что я еще вероятно 1,5 или 2 месяца должен также провести в постели и в *cheze longue*...» (30 ноября 1937 г.).

Рис. 8. Рентгенография грудной клетки Ф.И. Шаляпина от 15 марта 1938 г. [13].

Fig. 8. Chest radiograph of Feodor Chaliapin. March 15, 1938 [13].



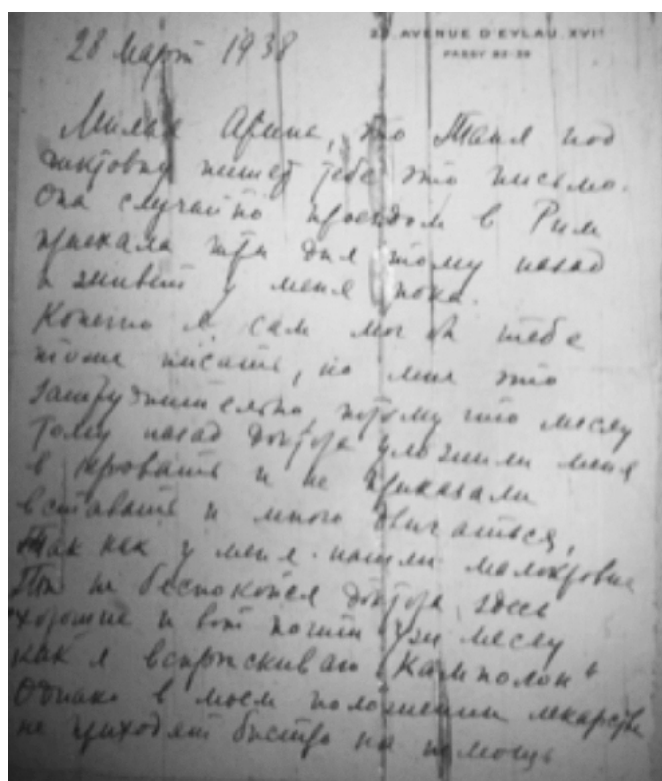
Такая рекомендация выглядит несколько странной. Если предполагается постепенное расширение двигательного режима, то почему сразу в Булонский лес и почему после этого – снова надолго в постель? Состояние певца неуклонно ухудшалось, о чем говорится в письме к Ирине Шаляпиной: «...а я, между прочим, дышу, как рыба. Гадал на картах – глупо, но выходит, что выздоровею к маю. А на деле – все зубы начали шататься, и десны кровоточат. Сахар проявляется довольно буйно. Вообще кажется, что умираю постепенно, но верно...» (15 января 1938 г., Париж). Как видно из письма, кроме нарастающей одышки, ухудшения показателей сахара в крови, появился новый симптом – кровоточивость десен, что в сочетании с шаткостью зубов могло объясняться пародонтозом, нередким проявлением сахарного диабета. Однако у этой кровоточивости десен, как оказалось, могла быть еще и другая причина.

15 марта проводится очередное рентгенологическое исследование грудной клетки (рис. 8). По-видимому, врачи продолжали поиски причины нарастающей сердечной недостаточности. Вновь обратимся к ретроспективной трактовке этой последней рентгенограммы профессором Л.С. Розенштраухом: «дальнейшее ухудшение: более выраженный застой и гипостаз, заметное расширение корней легких с появлением полициклических контуров за счет увеличения лимфатических узлов; расширение тени средостения, понижение прозрачности загрудинного пространства, увеличение всех камер сердца, склероз аорты, увеличение печени» [2].

Наряду с нарастающими признаками легочного застоя, расширением всех камер сердца появился новый признак – увеличение лимфоузлов средостения. И теперь наряду с наличием эмфиземы легких, признаками сердечной недостаточности возникает еще диагностическое предположение об опухолевом процессе: либо о раке легкого, либо о лимфопролиферативном заболевании (злокачественная лимфома?, лимфогранулематоз?). Возможно, нарастающая одышка и усилившийся

Рис. 9. Последнее письмо Ф.И. Шаляпина (к дочери Ирине) 28 марта 1938 г. [5].

Fig. 9. Feodor Chaliapin's last letter (to his daughter Irina), March 28, 1938 [5].



кашель могли объясняться наличием бронхопульмональной лимфоаденопатии. Впрочем, наши предположения базируются лишь на результатах последнего рентгенологического исследования, а также на основании нарастающей одышки и усилившегося за последнее время кашля. Ведь в последних письмах, которые стали значительно реже, приходится довольствоваться малой информацией о течении заболевания, позволяющей строить какие-либо диагностические гипотезы.

Новое заболевание?

И вот, последнее письмо Ф.И. Шаляпина, написанное под диктовку приехавшей в Париж дочерью Татьяной за две недели до ухода певца из жизни (рис. 9).

«Милая Арина, конечно, я сам мог бы тебе тоже писать, но мне это затруднительно, потому что месяц тому назад доктора уложили меня в кровать и приказали не вставать и много двигаться, так как у меня нашли малокровие. Ты не беспокойся, доктора здесь хорошие, и вот почти уже месяц, как я впрыскиваю “камполон”. Однако в моем положении лекарства не приходят быстро на помощь, потому что у меня есть не только одна болезнь, малокровие, а у меня и сахар, и утомление сердца, и малокровие, и 65 лет возрасту. Такой контрапункт осложняет и лечение и выздоровление. Мне делали также, однажды, переливание крови, то есть сначала взяли 10 кубических сантиметров у Даси, потом у Марии Валентиновны

из вены и вспрыснули мне в мускул. Но некоторое время спустя доктор привел ко мне здорового француза, и мне уже из [его] вены в мою вену перелили приблизительно чайный стакан крови, то есть 200 грамм. В настоящее время как будто в смысле малокровия я сдвинулся в лучшую сторону, но главное, что затрудняет мои движения, – это какой-то особенно проклятый кашель. Что-то особенное случилось с моей грудью. Доктора говорят, что это склероз дыхательных путей (видишь, еще болезнь и, мне кажется, самая главная). Я потерял вместительность груди, глубоко вздохнуть – это значит сейчас же закашлять, и в пустоту этой самой груди мне как будто бы положили доску или камень. <...> Твой Папуля» (28 марта 1938 г.). Все-таки последние слова приписаны рукой Федора Ивановича. Как видно из письма, в нем появляются новые сведения о течении заболевания, характере клинической симптоматики, назначенном лечении. Кроме того, Ф.И. Шаляпин с поразительной клинической прозорливостью описывает и дает оценку «набора болезней» у 65-летнего больного, что обозначает «контрапунктом, осложняющим и лечение, и выздоровление». Этот музыкальный термин («контрапункт», по выражению певца) в последующем получит более медицинско-ориентированную номинацию – коморбидность [16], т.е. наличие двух или более заболеваний, усугубляющих друг друга, утяжеляющих состояние больного и затрудняющих его лечение.

Итак, у Ф.И. Шаляпина выявлена анемия (малокровие), наличие которой предполагалось с весны 1937 г., т.е. около года. Более того, оказывается, что уже в течение месяца больной получает лечение камполоном, дважды проводилось переливание крови и назначен строгий постельный режим. Все это позволяет судить о тяжести анемии, усугублявшей проявления сердечной недостаточности. Остается найти объяснение причины анемии, существующей по меньшей мере на протяжении года. Следует напомнить, что препарат «Камполон», представляющий собой экстракт печени животных, использовался в 1930-х годах для лечения пернициозной анемии (злокачественного малокровия) до появления в клинической практике цианокобаламина (витамина В₁₂) [17]. Неужели у Федора Ивановича не просто малокровие, как он пишет дочери, а именно пернициозная анемия? Однако с учетом выявленного при последнем рентгенологическом исследовании грудной клетки увеличения бронхопальмональных лимфоузлов, кровоточивости десен вполне вероятны и другие причины анемии (опухолевое заболевание системы крови? злокачественная опухоль легкого?).

Некоторые сведения, уточняющие диагностические вопросы и отчасти проливающие свет на характер заболевания Ф.И. Шаляпина, можно найти в воспоминаниях самой младшей дочери певца Дасии (Дарьи). Вот как излагает Дарья Шаляпина-Шувалова события последних месяцев жизни своего отца: «...Когда же он вернулся в Париж (после пребывания в сентябре-октябре в санатории профессора В. Фальта – Л.Д.) и пока-

зался нашему домашнему доктору, очаровательному Жандрону, тот не на шутку перепугался и решил, что надо вызвать знаменитого Абрами, так как нужно спешно принимать какие-то меры. Было это в октябре-ноябре, точно не помню. Абрами осмотрел отца, но как и Жандрон, определенного диагноза поставить не смог. Но что-то нехорошее безусловно почувствовал и сказал, что хочет посоветоваться с известным специалистом по крови, профессором «Х». Фамилию профессора я, к несчастью, забыла. Профессор пришел – я очень хорошо помню этот день, так как все мы были дома – осмотрел отца, ничего не сказал и взял на исследование кровь. На следующий день, когда анализ был сделан, он вернулся, отозвал мамулю в сторону и сказал, что у отца лейкомия, белокровие и что сделать ничего нельзя, и что жить отцу осталось месяца четыре, от силы пять...» [11].

Итак, у Ф.И. Шаляпина диагностируется лейкоз, обозначавшийся прежде как лейкомия (белокровие), и высказывается пессимистический прогноз. Комментируя записи Дарьи Шаляпиной, можно предполагать, что по возвращении в Париж в октябре 1937 г. у больного наряду с признаками сердечной недостаточности были выявлены какие-то новые симптомы, вызвавшие трудности их трактовки как у доктора Жандрона, так и у профессора Абрами. Неизвестно, наблюдалась ли только бледность кожных покровов или появились другие симптомы (увеличение лимфоузлов?, селезенки?, геморрагии на коже?). А может быть, было произведено исследование крови и обнаружены изменения, требовавшие консультации специалиста-гематолога? Впрочем, Дарья Шаляпина пишет, что исследование крови назначил именно приглашенный профессор, чью фамилию она не помнит («профессор Х»), который и диагностировал у певца лейкомию на основании полученных результатов исследования крови. Если основываться на сведениях дочери, то диагноз лейкомии был установлен еще в октябре-ноябре 1937 г. В таком случае возникает вопрос, почему в переписке с дочерью Ириной за несколько последних месяцев (ноябрь-февраль) Ф.И. Шаляпин, обычно сообщавший о своем состоянии, не упоминает ни о консультанте-гематологе, ни о выявленных изменениях в крови, а постоянно описывает лишь симптомы сердечной недостаточности. И только в своем последнем письме от 14 марта 1938 г. отец сообщает дочери о наличии у него малокровия, по поводу которого ему вводят препарат Камполон и проводилось переливание крови. И опять без упоминания об основном диагнозе. Наиболее вероятно, что врачи и родственники держали Ф.И. Шаляпина в неведении относительно фатального характера заболевания, обозначая его как «малокровие», о чем пишет Дарья после смерти отца.

Что касается осведомленности прессы относительно заболевания певца, то имеются противоречивые сведения. Художник К. Коровин, большой друг Ф.И. Шаляпина в своих воспоминаниях утверждает, что «...в газетах ничего о болезни Шаляпина не писали...»,

в то время как по воспоминаниям Дарьи Шаляпиной, «...о его болезни знала вся пресса, а за несколько дней до смерти, возле дома, около самых дверей день и ночь дежурили журналисты...». Записки К. Коровина нужны, кроме того, в комментариях относительно времени его последней встречи с Ф.И. Шаляпиным, которая, по словам художника, состоялась в конце февраля. Между тем Дарья пишет, что «...после Рождества отцу ...становилось все хуже и хуже. Он почти не вставал...», что ставит под сомнение февральскую встречу К. Коровина с Ф.И. Шаляпиным. Примечательно, что Дарья не называет фамилию консультировавшего профессора («специалист по крови профессор Х»), и его личность озвучивается лишь в одном более позднем источнике: «...В таком состоянии Шаляпин оставался приблизительно до конца февраля, когда начало давить себя знать острое малокровие. Был вызван профессор Вейль – мировая знаменитость по болезням крови, поставивший страшный диагноз: лейкемия, тяжелая болезнь крови...» [11]. В последующем фамилия профессора-гематолога Вейля переключивается в «Летопись жизни и творчества Ф.И. Шаляпина (1989 г.) и фигурирует в других материалах без указаний первоисточника. Если опираться на информацию Г. Гуляницкой, то речь идет о французском гематологе Проспере Эмили Вейле (1873–1963), одном из ведущих специалистов того времени в области гематологии. Обращает внимание, что сроки консультации Шаляпина профессором-гематологом, диагностировавшим заболевание крови, расходятся у Дарьи Шаляпиной (октябрь–ноябрь 1937 г.) и Г. Гуляницкой (конец февраля 1938 г.). Трудно решить, какие данные можно с большей достоверностью принимать в расчет. С одной стороны – 17-летняя девушка, вокруг которой происходили все печальные события, на которых ее внимание, по-видимому, не очень фиксировалось (точные даты, фамилии и др.). С другой стороны – человек, не являющийся свидетелем тех самых событий и представляющий сведения, полученные, по-видимому, из других различных источников. В то же время Дарья подчеркивает, что хорошо помнит все происходящее в эти тяжелые для семьи дни: «...Профессор пришел – я очень хорошо помню этот день, так как все мы были дома – осмотрел отца, ничего не сказал и взял на исследование кровь...». Поскольку остается неизвестным, какие изменения в крови, кроме анемии, выявлены у больного, то возникает вопрос, почему профессор Вейль не озвучил конкретную форму заболевания. Ведь к тому времени опухолевые заболевания крови были хорошо описаны и классифицированы с учетом уровня понимания и представлений о данной патологии. Вот основные вехи научного прогресса в изучении лейкозов.

Выделение лейкемии в отдельную нозологическую форму (Р. Вирхов, 1845 г.), разграничение острых и хронических лейкозов на основании морфологии лейкозных клеток (Н. Фридрих, 1857 г.), предположена опухолевая природа лейкозов (К. Славянский и А.И. Щастный, 1867 г.), указано на необходимость ис-

пользования цитохимических методов для идентификации форм острого лейкоза (Шульц, 1909 г.), высказана мысль об обособленности миелоидных и лимфоидных форм лейкозов (П. Моравиц, 1916 г.).

Если принять во внимание, что диагноз лейкемии был поставлен только на основании исследования периферической крови, как пишет Дарья Шаляпина, то преобладающими клетками в крови могли быть либо бластные клетки (острый лейкоз), либо зрелые и созревающие клетки миелоидного (хронический миелолейкоз) или лимфоидного (хронический лимфолейкоз) ростка костного мозга. Между тем сведений о характере изменений в крови Шаляпина в доступных эпистолярных материалах найти не удалось, в связи с чем конкретная форма лейкоза (если речь действительно идет о лейкозе) остается неизвестной. В свидетельстве о смерти Ф.И. Шаляпина окончательный диагноз и причина смерти не указаны. Поэтому встречающиеся в многочисленных биографических материалах обозначение его заболевания как острого лейкоза или даже острый миелобластный лейкоз [9] не имеет доказательных оснований. Впрочем, термин «острый лейкоз» стал появляться в «шаляпинской патографии» со слов одной из дочерей певца, Лидии Шаляпиной: «...Мы давно уже знали, что болезнь отца гораздо более опасна, чем это можно было предполагать. В последние дни, за неделю до конца, врачи уже не скрывали от нас, что от этой болезни – острого белокровия – наука не знает спасения...» [18]. К тому же, при упоминании об остром миелобластном лейкозе встречаются переходящие со страницы на страницу ошибочные утверждения, что эта форма заболевания не встречается у пожилых. «...Он умирал в тяжелых муках от редкой, почти небывалой в его возрасте болезни – от острого белокровия – и не верил в то, что умирает...» [19]. «...Меня, как врача, заинтересовало то, что острым миелобластным лейкозом, которым болел Шаляпин, пожилые люди практически не болеют. Таким заболеванием страдают люди в молодом возрасте» [9]. «...История болезни Шаляпина вошла в зарубежные учебники гематологии как весьма редкий случай. "Этого просто не может быть! – разводили руками доктора. – Богатырское телосложение и – лейкемия, да еще в таком возрасте!" . Ведь острый лейкоз, которым страдал Федор Иванович, практически не встречается на седьмом десятке...» [20]. Ссылки на «восклицания докторов» о том, что острые миелоидные лейкозы не встречаются у пожилых, выглядят наивными с позиций современной эпидемиологии острых лейкозов. «...Медиана возраста больных острым миелоидным лейкозом составляет 64 года...», причем вероятность развития лейкоза для 50-летнего человека составляет 1 к 50 тыс., а для 70-летнего – 1 к 7 тыс. [21]. Достаточно напомнить о хорошо известных случаях острого лейкоза у жены первого Президента СССР Р.М. Горбачевой (69 лет), певицы Е.В. Образцовой (75 лет), актера Кирилла Лаврова (81 год) и ряда других лиц пожилого возраста.

Привлечение в качестве дополнительного признака острого лейкоза у Ф.И. Шаляпина выше упоминавшегося образования на лице («шишка на лбу») кажется как диагностически неуместным, так и фактически неубедительным. Действительно, у больных острым миелобластным лейкозом встречаются в мягких тканях опухолевые образования из лейкемических клеток, называемые «хлоромой» из-за зеленоватой окраски. Однако, во-первых, о зеленоватом цвете «шишки на лбу» не упоминал ни шаляпинский импрессиарио М. Кашук, ни Дарья Шаляпина. Во-вторых, эти образования появляются практически в терминальных стадиях заболевания, а «шишка на лбу» была замечена у Шаляпина в июне 1937 г., почти за год до его смерти. В-третьих, о чем упоминалось в письме М. Кашука, после предпринятого удаления этого образования наблюдалось быстрое заживление послеоперационной раны без всяких осложнений, что практически исключает лейкемическую природу опухоли. Именно поэтому при наличии внекостномозговых образований у больных острыми лейкозами используется цитостатическая и лучевая терапия, а не хирургическое удаление опухолевых образований.

Следует прокомментировать еще одну деталь заболевания Шаляпина – увеличение лимфоузлов средостения, выявленного в последние дни жизни певца. Если принять во внимание наличие бронхопульмональной лимфаденопатии у пожилого больного, которому на основании изменений в анализах крови (неизвестно каких) выставляется диагноз лейкоза, то нельзя исключить наличие хронического лимфолейкоза (первичная опухоль костного мозга, основным субстратом которого являются зрелые и созревающие лимфоциты) или лимфомы (первичная опухоль лимфоузлов) с поражением костного мозга. В таком случае можно предположить, что последнее рентгенологическое исследование грудной клетки (15 марта 1938 г.), выполненное уже после получения анализа крови (октябрь-ноябрь 1937 г., по воспоминаниям Дарьи Шаляпиной), было назначено в связи с диагностической гипотезой лимфомы, хотя в то время врачи не были столь ориентированы в отношении лимфопролиферативных опухолевых заболеваний. Так или иначе, как пишет известный «патограф» исторических личностей Николай Ларинский, «...уверенное предположение о наличии у Ф. Шаляпина острого миелобластного лейкоза неизвестно на чем базируется. Если считать прологом болезни апрель 1935 г., то без лечения при такой форме Шаляпин погиб бы очень быстро, практически молниеносно. И вот это увеличение лимфоузлов средостения. Может быть, это лимфогранулематоз? Было ведь упоминание об интенсивном зуде кожи, который профессор Фальта отнес на счет диабета. Как бы то ни было, без вскрытия, которого не было, это будет гадание на кофейной гуще...» [22].

«Шаляпинское сердце»

В заключение нашего клинического путешествия по эпистолярным страницам истории болезни Ф.И. Шаля-

пина напрашивается обсуждение вопроса о причине развития у больного сахарным диабетом нарастающей сердечной недостаточности, симптоматика которой ярко озвучивается в последних письмах, подтверждается объективными данными (последнее заключение врачей, результаты рентгенологических исследований грудной клетки). Отсутствие убедительных данных за перенесенный инфаркт миокарда, наличие синусового ритма не позволяет однозначно трактовать заболевание как изолированную ишемическую кардиопатию, хотя имеются ЭКГ-данные о снижении толерантности к физической нагрузке, а также о типичных загрудинных болях. Однако следует иметь в виду, что указанные признаки выявлялись на фоне, как оказалось, имеющейся выраженной анемии. С этих позиций история болезни великого певца может служить примером одного из первых описаний случаев сердечной недостаточности у больного сахарным диабетом («шаляпинское сердце»). Ведь только через 16 лет после смерти Ф.И. Шаляпина было представлено описание случая поражения сердца при сахарном диабете [23]. А еще спустя 18 лет вновь обращено внимание на кардиальную патологию, связанную с сахарным диабетом, и впервые выдвинута концепция диабетической кардиомиопатии. При посмертном исследовании у 27 больных с доказанным диабетическим гломерулосклерозом исследователи обнаружили признаки поражения миокарда вследствие артериальной гипертензии, обструктивного поражения коронарных артерий или клапанного аппарата. Однако в 4 случаях причина кардиомегалии и сердечной недостаточности оставалась неясной. Морфологически выявлялись диффузные фиброзные полосы, распространявшиеся между мышечными волокнами и гипертрофированными миофибриллами. Авторы предположили наличие кардиомиопатии как проявление диабетической микроангиопатии, хотя не исключалась и возможная роль аномального метаболизма в миокарде [24]. Позже, по данным Фрамингемского исследования, впервые было показано нарастание риска застойной сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом (в 5 раз у женщин и 2,4 раза у мужчин) вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [25]. Нынешнее типичное определение диабетической кардиомиопатии включает структурные и функциональные аномалии миокарда у пациентов с диабетом без заболевания коронарной артерии или гипертензии [26].

Данные современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность является одним из частых осложнений при сахарном диабете 2-го типа с распространенностью 24–40% и значительным преобладанием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Подтверждением патогенетически обусловленной коморбидности является развитие инновационных возможностей управления прогнозом заболевания, первичной и вторичной профилактики сер-

дечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа [27].

Итак, по окончании триумфального музыкального шествия судьба невольно предоставила Ф.И. Шаляпину роль первооткрывателя кардиальной коморбидности при сахарном диабете. Судя по подробным описаниям и попыткам анализа течения своей болезни, певец не только справился с этой новой ролью, но и предоставил возможность современному поколению врачей попытаться осмыслить в историческом и медицинском аспекте новую кардиальную коморбидность у больных

сахарным диабетом. И если все мы находимся в плену шаляпинской личности, то медицина стала обладателем, возможно, первого описания случая диабетической кардиомиопатии («шаляпинское сердце»), клинически выросшего в дальнейшем в новую парадигму. Наверное, уникальность великих не только в их жизни и творчестве, но даже в их недугах! Она, поистине, всеобъемлюща и безгранична.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Российская музыкальная газета. 1903; 2: 48. [Rossiiskaia muzykal'naia gazeta. 1903; 2: 48 (in Russian).]
2. Летопись жизни и творчества Ф.И. Шаляпина. В 2 книгах. Ленинград, 1989. [Letopis' zhizni i tvorchestva F.I. Shaliapina. V 2 knigakh. Leningrad, 1989 (in Russian).]
3. Андронников И.Л. Избранные произведения. Т. 2. М., 1975. [Andronnikov I.L. Izbrannye proizvedeniia. T. 2. Moscow, 1975 (in Russian).]
4. Музыкальная правда. 1996; 51: 12 декабря. [Muzykal'naia pravda. 1996; 51: 12 dekabria (in Russian).]
5. РГАЛИ. Федор Иванович Шаляпин. Фонд 912. Оп. 4. [RGALI. Fedor Ivanovich Shaliapin. Fond 912. Op. 4 (in Russian).]
6. Последние новости 27 сентября 1924 г. [Poslednie novosti 27 sentiabria 1924 g. (in Russian).]
7. Государственный музей музыкальной культуры им. М.И. Глинки. Ф.И. Шаляпин. Фонд Ф.И. Шаляпина 380. Оп. 5842. Сообщение о ходе болезни Шаляпина. Вырезки из газет 1935 г. [Gosudarstvennyi muzei muzykal'noi kul'tury im. M.I. Glinki. F.I. Shaliapin. Fond F.I. Shaliapina 380. Op. 5842. Soobshchenie o khode bolezni Shaliapina. Vyrezki iz gazet 1935 g. (in Russian).]
8. Кобцев Н. Шаляпин в Харбине. Дон. 1960; 5: 133–43. [Kobtsev N. Shaliapin v Kharbine. Don. 1960; 5: 133–43 (in Russian).]
9. Курочкин В. Тайна гибели Ф.И. Шаляпина. «Угличанин». 2014; 34 (387): от 03.09.2014. [Kurochkin V. Taina gibeli F.I. Shaliapina. "Uglichenin". 2014; 34 (387): ot 3.09.2014 (in Russian).]
10. Гуляницкая Г. Последний год. Воспоминания о Шаляпине. Том 2, с. 521–2. [Gulianitskaia G. Poslednii god. Vospominaniia o Shaliapine. Tom 2, p. 521–2 (in Russian).]
11. Государственный музей музыкальной культуры им. М.И. Глинки. Фонд Ф.И. Шаляпина 380. Оп. 6482. Дасия Шаляпина-Шувалова. Мой отец Шаляпин. Запись К. Померанцева. 1938. [Gosudarstvennyi muzei muzykal'noi kul'tury im. M.I. Glinki. Fond F.I. Shaliapina 380. Op. 6482. Dasiia Shaliapina-Shuvalova. Moi otets Shaliapin. Zapis' K. Pomerantseva. 1938 (in Russian).]
12. Государственный музей музыкальной культуры им. М.И. Глинки. Фонд Ф.И. Шаляпина 380. Иллюстрированная Россия. 1938; 26: 3–5. [Gosudarstvennyi muzei muzykal'noi kul'tury im. M.I. Glinki. Fond F.I. Shaliapina 380. Illiustrirovannaiia Rossiia. 1938; 26: 3–5 (in Russian).]
13. ГЦТМ им. А.А. Бахрушина. Фонд Ф.И. Шаляпина. Фонд 303, №100. [GTsTM im. A.A. Bakhrushina. Fond F.I. Shaliapina. Fond 303, №100 (in Russian).]
14. ГЦТМ им. А.А. Бахрушина. Фонд Ф.И. Шаляпина. Фонд 303, №99. [GTsTM im. A.A. Bakhrushina. Fond F.I. Shaliapina. Fond 303, №99 (in Russian).]
15. ГЦТМ им. А.А. Бахрушина. Фонд Ф.И. Шаляпина. Фонд 336. [GTsTM im. A.A. Bakhrushina. Fond F.I. Shaliapina. Fond 336 (in Russian).]
16. Feinstein A.R. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases. J Chronic Diseases 1970; 23 (7): 455–68.
17. Bell JA. The Modern Treatment of Pernicious Anaemia and associated Macrocytic Anaemias. South African Med J 1938; 13: 547–51.
18. Государственный музей музыкальной культуры им. М.И. Глинки. Фонд Ф.И. Шаляпина 380. Оп. 5846. Иллюстрированная Россия. 1938; 19. [Gosudarstvennyi muzei muzykal'noi kul'tury im. M.I. Glinki. Fond F.I. Shaliapina 380. Op. 5846. Illiustrirovannaiia Rossiia. 1938; 19 (in Russian).]
19. Никулин Л. Федор Шаляпин. М.: Искусство, 1955. [Nikul'in L. Fedor Shaliapin. M.: Iskusstvo, 1955 (in Russian).]
20. Штельмах В.Е. Недуги известных людей: Ф.И. Шаляпин. СПб., 2014. [Shtel'makh V.E. Nedugi izvestnykh liudei: F.I. Shaliapin. Saint Petersburg, 2014 (in Russian).]
21. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., 2005. [Vorob'ev A.I. Rukovodstvo po gematologii. M., 2005 (in Russian).]
22. Ларинский Н. «Заветному звуку внимаю...». История болезни Ф.И. Шаляпина. 2014. Электронный ресурс. http://uzrf.ru/publications/istoriya_i_bolezni/Nikolay-larinskiy-zavetnomuzvyky-vnimaya/ [Larinskii N. "Zavetnomu zvuku vnimaia...". Istoriia bolezni F.I. Shaliapina. 2014. Elektronnyi resurs. http://uzrf.ru/publications/istoriya_i_bolezni/Nikolay-larinskiy-zavetnomuzvyky-vnimaya/ (in Russian).]
23. Lundbæk K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. Lancet 1954; 263 (6808): 377–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(54)90924-1

24. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
25. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241 (19): 2035–8. DOI: 10.1001/jama.1979.03290450033020
26. Aneja A, Tang WH, Bansilal S et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008; 121: 748–57.
27. Кобалава Ж.Д., Ешнйязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019; 59 (4): 76–87.
[Kobalava Zh.D., Eshniyazov N.B., Medovshchikov V.V., Khasanova E.R. Sakharnyi diabet 2-go tipa i serdechnaia nedostatochnost': innovatsionnye vozmozhnosti upravleniia prognozom. *Kardiologiya*. 2019; 59 (4): 76–87 (in Russian).]
-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102
Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2020

Возможности применения розувастатина для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности в клинической практике

Ю.А. Прус, И.В. Сергиенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия
julyprus@mail.ru

Аннотация

Статины являются краеугольным камнем терапии гиперхолестеринемии и ишемической болезни сердца. В большом количестве исследований продемонстрирована эффективность гиполипидемической терапии в предотвращении прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оригинальный розувастатин является наиболее эффективным представителем класса статинов в отношении снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Имеющиеся страхи у пациентов и врачей по поводу назначения высоких доз розувастатина, а также других препаратов данной группы препятствуют достижению целевых значений ХС ЛПНП, и как следствие способствуют прогрессированию атеросклероза. В данной статье продемонстрирована эффективность и безопасность приема высоких доз розувастатина у пациентов разных возрастных групп, имеющих различные сердечно-сосудистые события.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, липопротеиды низкой плотности, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, розувастатин.

Для цитирования: Прус Ю.А., Сергиенко И.В. Возможности применения розувастатина для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности в клинической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 24–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00020

Possibilities of using rosuvastatin to achieve target level of low-density lipoprotein cholesterol in clinical practice

Yuliia A. Prus, Igor V. Sergienko

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia
julyprus@mail.ru

Abstract

Statins are the cornerstone of therapy for hypercholesterolemia and coronary artery disease. A large number of studies have demonstrated the effectiveness of lipid-lowering therapy in preventing the progression of atherosclerosis and the development of cardiovascular diseases. The original rosuvastatin is one of the most effective statin medication in its class used to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. The existing fears of patients and doctors about the high doses of rosuvastatin, as well as other drugs in this group, prevent the achievement of the target LDL cholesterol values, and, as a result, contribute to the progression of atherosclerosis. This article demonstrates the efficacy and safety of taking high doses of rosuvastatin in patients of different age groups with various cardiovascular events.

Key words: hypercholesterolemia, low-density lipoproteins, atherosclerosis, ischemic heart disease, rosuvastatin.

For citation: Prus Yu.A., Sergienko I.V. Possibilities of using rosuvastatin to achieve target level of low-density lipoprotein cholesterol in clinical practice. Clinical review for general practice. 2020; 3: 24–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00020

Гиперлипидемия – один из основных независимых модифицируемых факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы – ГМГ-КоА-редуктазы) составляют основу фармакологического лечения гиперлипидемии с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Данная группа препаратов используется для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), который является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза [3].

Результаты 26 рандомизированных исследований с участием 170 тыс. пациентов показали, что снижение

уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (приблизительно 38,7 мг/дл) снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 22%, а смертность от ИБС на 20% [4].

Среди имеющихся в настоящее время статинов оригинальный розувастатин (Крестор®) является самым активным препаратом данного класса. Свою эффективность и безопасность розувастатин доказал в многочисленных исследованиях. Например, в исследовании STELLAR у 2431 включенных пациентов оценивалась эффективность различных доз розувастатина (10–80 мг), аторвастатина (10–80 мг), симвастатина (10–80 мг), а также правастатина (10–40 мг) на показатели липидного профиля. Снижение уровня ХС ЛПНП на терапии розувастатином 10–40 мг наблюдалось на 8% больше, чем у группы пациентов, принимающих аторвастатин, на 28%

больше, чем у больных на терапии правастатином, и на 12–18% больше, чем у больных, получавших симвастатин 10–80 мг ($p < 0,001$ для всех значений). Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III), целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 82–89% пациентов в группе розувастатина 10–40 мг, и у 69–85% – в группе аторвастатина 10–80 мг [5].

В многоцентровом рандомизированном исследовании JUPITER с участием 17802 пациентов с уровнем ХС ЛПНП не более 3,4 ммоль/л (130 мг/дл), уровнем триглицеридов (ТГ) не более 5,6 ммоль/л и высокочувствительным С-реактивным белком (СРБ) более 2 мг/л оценивалась эффективность монотерапии оригинальным розувастатином (Крестор®) 20 мг для первичной профилактики ССЗ по сравнению с группой плацебо. Уровни ХС ЛПНП и СРБ на фоне терапии оригинальным розувастатином 20 мг уменьшились на 50 и 37% соответственно, при этом риск развития инфаркта миокарда снизился на 54% ($p < 0,00001$), инсульта – на 48% ($p < 0,00001$). Общая смертность за период наблюдения (медиана 1,9 года) достоверно снизилась на 20% ($p = 0,02$). При этом частота появления побочных эффектов была одинаковой между группами. Так, частота возникновения миопатии в группе оригинального розувастатина составила 0,1% пациентов, как и в группе плацебо. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 3 верхних границ нормы в группе розувастатина наблюдалось у 0,2% больных, в группе плацебо – у 0,3% [6]. Безопасность применения розувастатина подтверждена и другими исследованиями [7, 8].

В двухлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR продемонстрирована эффективность розувастатина 40 мг в замедлении прогрессирования атеросклероза как в целом, так и в отдельных сегментах сонных артерий у группы пациентов среднего возраста с низким риском развития ССЗ по сравнению с группой плацебо (толщина комплекса интима-медиа уменьшалась в группе розувастатина на 0,0014 мм в год, 95% доверительный интервал – ДИ -0,0041–0,0014 мм в год; увеличивалась в группе плацебо на 0,0131 мм в год, 95% ДИ 0,0087–0,0174 мм в год; $p < 0,001$). Кроме того, розувастатин снижал уровни ХС ЛПНП на 49%, общего холестерина – на 34%, ТГ – на 16%, а также увеличивал уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 8% (все $p < 0,001$ по сравнению с плацебо) [9]. В исследовании ASTEROID высокоинтенсивная терапия оригинальным розувастатином также способствовала регрессу атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у включенных пациентов. На фоне лечения уменьшился общий объем атеромы на 6,8%, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Ни одного случая рабдомиолиза выявлено не было [10]. Регресс атеросклеротических бляшек на фоне терапии оригинальным розувастатином 40 мг и аторвастатином 80 мг наблюдался и в 104-недельном исследовании

SATURN с участием 1039 пациентов. Однако пациенты, получавшие оригинальный розувастатин, имели тенденцию к более значимому регрессу атеромы (68,5% против 63,2% для группы аторвастатина 80 мг, $p = 0,07$). Кроме этого, терапия розувастатином 40 мг способствовала более значимому снижению уровня ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином 80 мг [1,62±0,03 ммоль/л (62,6±1,0 мг/дл) против 1,82±0,03 ммоль/л (70,2±1,0 мг/дл) соответственно, $p < 0,001$] [11].

Клиническая программа GALAXY включала оценку безопасности и эффективности применения оригинального розувастатина (препарат Крестор®) и у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Так, в проспективном рандомизированном исследовании COMETS у пациентов с метаболическим синдромом отмечалось более значимое снижение ХС ЛПНП на фоне терапии оригинальным розувастатином 10 и 20 мг/сут по сравнению с аторвастатином 10 мг/сут и плацебо в течение 6–12 нед [12]. А в исследовании ANDROMEDA, включающем 509 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, снижение уровня ХС ЛПНП на 51 и 57% через 16 нед лечения было выявлено на фоне терапии розувастатином 10 и 20 мг соответственно, а на фоне лечения аторвастатином 10 и 20 мг – на 39 и 46% соответственно. Розувастатин в дозе 10 и 20 мг продемонстрировал свое преимущество и в способности достоверно снижать уровень высокочувствительного СРБ по сравнению с группой аторвастатина 10 и 20 мг (34 и 39,8% против 21 и 33,8% соответственно) [13].

Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность и безопасность применения статинов, в настоящее время во всем мире, и в частности в России, практикующими врачами не назначаются высокие дозы статинов, а также многокомпонентные схемы гиполипидемической терапии, что необратимо приводит к недостижению целевых значений ХС ЛПНП и прогрессированию атеросклероза. В качестве примеров, иллюстрирующих необходимость и безопасность применения оригинального розувастатина (Крестора), представляем клинические случаи пациентов с гиперлипидемией и различными сердечно-сосудистыми событиями.

Клинический случай 1

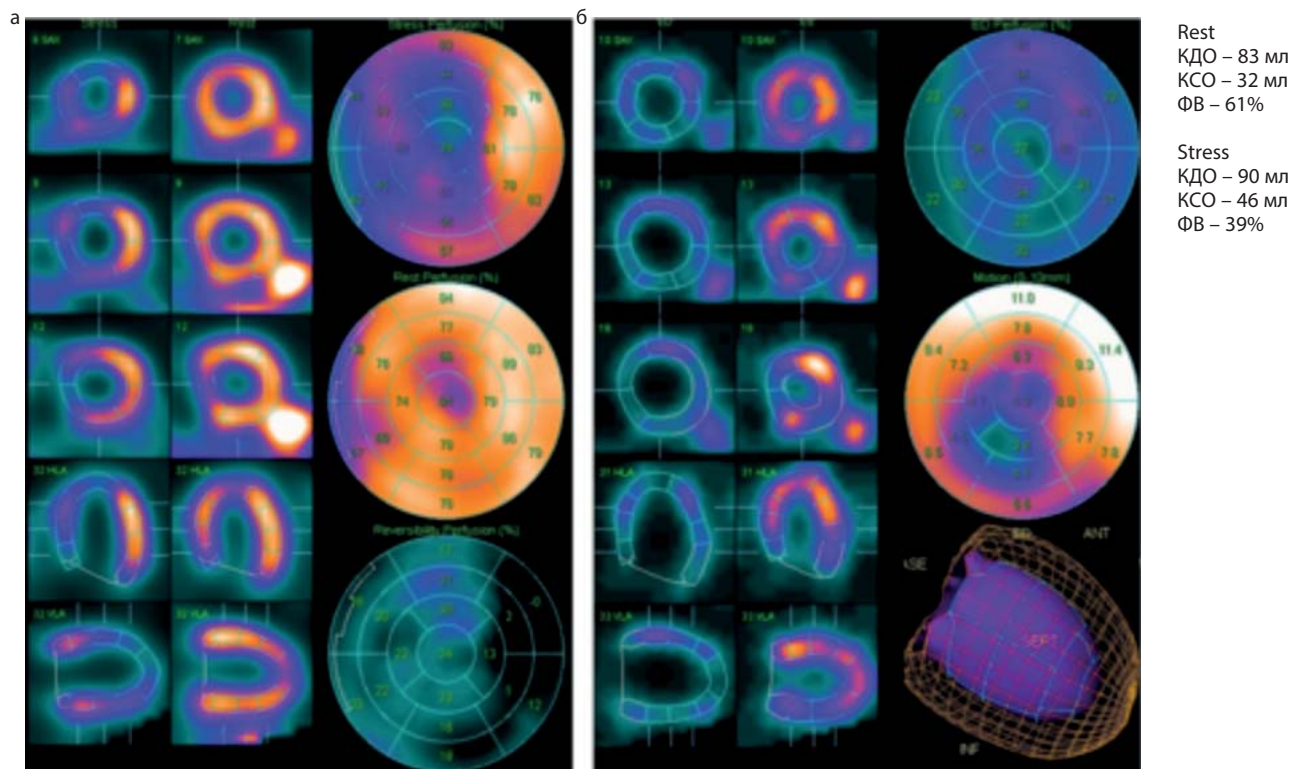
Пациент З., 79 лет, в 2019 г. госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения 3-го функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертония 3-й степени. Гиперлипидемия IIА. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли за грудиной давящего характера, возникающие при физической нагрузке (ходьба на расстояние 100 м, подъем на один лестничный пролет), иррадиирующие в левую руку, купирующиеся приемом нитратов в течение 1–2 мин.

Из анамнеза известно, что гипертонической болезнью страдает около 10 лет, повышение артериального давления (АД) с максимальными значениями – до 180/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 120–130/80 мм рт. ст.

Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ по протоколу покой/нагрузка у пациента З. – а. Перфузия миокарда левого желудочка на фоне нагрузки – верхнее изображение, в покое – нижнее изображение. Регистрируется стойкий дефект перфузии миокарда всех сегментов верхушки, передней, передне-перегородочной стенок, всех сегментов нижне-перегородочной, нижней стенок, общей площадью около 50% от площади левого желудочка на фоне нагрузки – б. Сократимость миокарда левого желудочка. Снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка до 39%, развитие зоны гипокинеза перегородочной локализации на фоне нагрузки.

Rest/exercise myocardial perfusion ECG-gated SPECT with ^{99m}Tc -MIBI for patient Z. A. Left ventricular myocardial perfusion: exercise (upper image), rest (lower image). Persistent myocardial perfusion defects were detected in all apical segments, anterior and anteroseptal walls, all segments of inferior-septal and inferior walls with total area as large as 50% of the left ventricle area under conditions of exercise. B. Left ventricular contractility. Decrease of global left ventricular contractility to 39%, formation of hypokinetic zone localized in intraventricular septum under conditions of exercise.



Примечание. С-ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ, ^{99m}Tc -МИБИ – 99m -технеций-метокси-изобутил-изонитрил, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса.
 Note: ECG-gated SPECT – single photon emission computed tomography synchronized with electrocardiogram, ^{99m}Tc -MIBI – ^{99m}Tc -methoxyisobutyl isonitride, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, EF – ejection fraction.

Клиника стенокардии в течение 2 лет, постепенно прогрессирует. Семейный анамнез по ССЗ не отягощен, курит более 50 лет до 1 пачки в день.

По результатам биохимического анализа крови на фоне терапии аторвастатином (20 мг) уровень общего холестерина – 4,04 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,9 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,74 ммоль/л, ТГ – 1,09 ммоль/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 24 Ед/л, АЛТ – 18 Ед/л. По данным электрокардиографии (ЭКГ), ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) – 68 уд/мин, единичная наджелудочковая экстрасистола. Отклонение электрической оси сердца влево.

С целью выявления преходящей ишемии миокарда пациенту проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, синхронизированная с ЭКГ (С-ОЭКТ) по протоколу покой/нагрузка. Проба на выявление ишемии миокарда – положительная, на максимуме нагрузки при ЧСС 116 уд/мин регистрировалась горизонтальная депрессия сегмента ST II, aVF, V4–V6 до 2,4 мм, сопровождаемая болью за грудной давящего характера. При данном уровне выпол-

ненной нагрузки и достигнутой при этом ЧСС отмечалось ухудшение перфузии миокарда всех сегментов верхушки, передней, передне-перегородочной стенок, всех сегментов нижне-перегородочной, нижней стенок, общей площадью около 50% от площади левого желудочка. После нагрузочной пробы отмечается снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка до 39%, развитие зоны гипокинеза перегородочной локализации (см. рисунок).

Учитывая достоверную преходящую ишемию миокарда, больному проведена коронароангиография, где выявлены 90% стеноз в устье и 70% стеноз в среднем сегменте передней нисходящей артерии, 80% – стеноз в проксимальном сегменте огибающей артерии, 70% – стеноз в среднем сегменте правой коронарной артерии. Одномоментно была выполнена ангиопластика со стентированием проксимального сегмента огибающей артерии и ствола левой коронарной артерии с переходом на проксимальный и средний сегменты передней нисходящей артерии. После оперативного вмешательства пациент отмечал увеличение толерантности к фи-

зической нагрузке, приступы стенокардии не рецидивировали.

В рамках обследования пациенту также проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, по результатам которого выявлен стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы до 50%.

С учетом изложенного выставлен диагноз: ИБС: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения III функционального класса. Ангиопластика со стентированием проксимального сегмента огибающей артерии стентом Resolute integrity 3,0×34 мм и ствола левой коронарной артерии с переходом на проксимальный и средний сегменты передней нисходящей артерии стентами Resolute Integrity 4,0×34 мм, Resolute Integrity 3,0×12 мм от 21.0.2019 г. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертония 3-й степени, медикаментозно достигнута 1-я степень. Атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Гиперлипидемия ПА. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий).

Учитывая мультифокальный атеросклероз, многососудистое поражение коронарных артерий, а также недостижение целевых значений ХС ЛПНП, пациенту скорректирована гиполипидемическая терапия, назначен оригинальный розувастатин (Крестор®) 20 мг/сут. Через 4 нед приема препарата отмечается достижение целевых значений ХС ЛПНП – 1,4 ммоль/л, а также отсутствие побочных эффектов (АСГ – 20 Ед/л, АЛТ – 21 Ед/л).

Клинический случай 2

Пациент Я., 45 лет, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом: ИБС: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации от 2016 г.). Ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии от 2016 г. Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии от 06.03.2018. Возможная семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия (5 баллов, согласно Голландским критериям). Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертония 1-й степени. Атеросклероз аорты, экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Ожирение 1-й степени по абдоминальному типу.

На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на боли за грудиной давящего характера, возникающие при физической нагрузке (быстрая ходьба на расстояние 300–400 м, подъем тяжестей), не иррадиирующие, купирующиеся самостоятельно в покое.

Из анамнеза известно, что артериальной гипертонией страдает в течение нескольких лет, повышение АД с максимальными значениями до 147/90 мм рт. ст.,

адаптирован к АД 110–120/70–80 мм рт. ст. Коронарный анамнез с 2016 г., когда без предшествующей клиники стенокардии напряжения перенес инфаркт миокарда нижней локализации. В остром периоде была проведена ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии. Тогда же, по данным биохимического анализа крови, впервые выявлено повышение уровня общего холестерина до 8,5 ммоль/л. Возобновление клиники стенокардии напряжения – с марта 2018 г., повторно проведена коронароангиография, где был выявлен субтотальный стеноз передней нисходящей артерии. 06.03.2018 выполнено маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии. Операция прошла без осложнений. Кроме этого, в течение нескольких лет регистрируется пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, находится на постоянной антикоагулянтной терапии.

Семейный анамнез по ССЗ не отягощен, курил около 30 лет по 1–2 пачки в день, не курит с марта 2018 г. По результатам биохимического анализа крови на фоне терапии розувастатином (препарат генерик) 40 мг и эзетролом 10 мг уровень общего холестерина – 8,12 ммоль/л, ХС ЛПНП – 6,29 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,15 ммоль/л, ТГ – 1,5 ммоль/л, АСТ – 32 Ед/л, АЛТ – 31 Ед/л.

С целью выявления преходящей ишемии миокарда проведена стресс-эхокардиография, проба на выявление скрытой коронарной недостаточности – отрицательная. По результатам ультразвукового исследования сонных артерий выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы до 25%.

Учитывая сомнительную эффективность генерика розувастатина, проведена коррекция гиполипидемической терапии, назначен оригинальный розувастатин (Крестор®) 40 мг и эзетрол 10 мг. На фоне максимальной пероральной гиполипидемической терапии через 4 нед уровень общего холестерина составил 4,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,74 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ТГ – 1,23 ммоль/л, АЛТ – 24,0 Ед/л, АСТ – 29,0 Ед/л. Однако, так как целевые значения ХС ЛПНП не достигнуты (<1,4 ммоль/л), рекомендовано добавить к терапии ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9).

Клинический случай 3

Пациентка М., 58 лет, госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии; артериальная гипертония 3-й степени; гиперлипидемия ПБ; риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий); ожирение 1-й степени по абдоминальному типу.

На момент госпитализации пациентка предъявляла жалобы на головную боль, сопровождающуюся эпизодами повышения АД до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что артериальной гипертонией страдает в течение 2 лет, повышение АД с максимальными значениями – до 200/110 мм рт. ст., адаптирована к АД 120/80 мм рт. ст., ранее находилась на терапии периндоприлом 5 мг/сут.

У пациентки имеетсяотягощенный семейный анамнез, мать в возрасте 60 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, отец имеет в анамнезе 2 инфаркта миокарда, первый в возрасте 45 лет. Вредные привычки отрицает.

По результатам биохимического анализа крови на чистом фоне уровень общего холестерина – 5,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,23 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,17 ммоль/л, ТГ – 3,31 ммоль/л, АСТ – 15 Ед/л, АЛТ – 22 Ед/л.

По данным эхокардиографии, выявлена диастолическая дисфункция 1-го типа, в остальном без патологии. Проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная. По результатам ультразвукового исследования сонных артерий выявлено утолщение комплекса интима-медиа.

Учитывая наличие у пациентки повышенного уровня ХС ЛПНП, высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, пациентке показана гиполипидемическая терапия. Больной назначен оригинальный розувастатин (Крестор®) 20 мг/сут, через 4 нед на фоне гиполипидемической диеты и терапии общий холестерин – 3,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,74 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л, ТГ – 1,67 ммоль/л, АСТ – 19 Ед/л, АЛТ – 20 Ед/л.

Таким образом, приведенные нами клинические случаи демонстрируют возможность и безопасность применения высокоинтенсивной терапии оригинальным розувастатином (Крестор®) у пациентов разных возрастных групп, относящихся к категории высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Наша задача, как практикующих врачей, руководствоваться терапевтическими стратегиями первичной и вторичной профилактики, основанными на использовании высокоэффективных статинов, снижающих ХС ЛПНП и замедляющих прогрессирование атеросклероза. Безусловно, каждый гиполипидемический препарат (розувастатин, аторвастатин, питавастатин и др.) имеет свои сильные стороны, и выбор основывается на индивидуальных особенностях пациента. Сильная же сторона оригинального розувастатина (препарат Крестор®) – достижение целевых значений ХС ЛПНП и регресс атеросклеротической бляшки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111–88.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAA/PA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139 (25): e1082–e1143.
- Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherosclerosis: A review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2020; 122: 105735.
- Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753): 1670–81.
- Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004; 26 (9): 1388–99.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2248–61.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1231–9.
- Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297 (12): 1344–53.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–65.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (22): 2078–87.
- Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26 (24): 2664–72.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (8): 1245–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прус Юлия Андреевна – лаборант-исследователь лаб. фенотипов атеросклероза, ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: julyprus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5663-3005

Yuliia A. Prus – Laboratory Researcher, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: julyprus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5663-3005

Сергиенко Игорь Владимирович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. фенотипов атеросклероза, ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: igorcardio@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1534-3965

Igor V. Sergienko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: igorcardio@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1534-3965

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2020

КРЕСТОР - первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

AstraZeneca

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – MOCOSOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3]), 1. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359: 2195–2207, 2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002 23(3):207–215, 3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149–58.

ООО «АстраЗенека Фармэсьютикалз»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж, БЦ «Око», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99, www.astrazeneca.ru

СРЕ–RU–8219, дата согласования: 02–09–2020, дата истечения: 01–09–2022. Реклама.

КРЕСТОР®
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N015644/01, ЛП-000226, Торговое название: Крестор®, Международное непатентованное название: розувастатин, Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гиперхолестеринемия (тип IIB) и смешанная гиперхолестеринемия (тип IIB)) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата, одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациенты с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин.), гипотиреоз, лишний или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояние, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, лишний или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность, слабая спленная жажда (КК более 60 мл/мин.); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Побочное действие*. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (≥1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль; головноекружение; запор; тошнота; боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получавших Крестор®, может выявляться протромбинемия. В большинстве случаев протромбинемия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения остро или прогрессирования существующего заболевания почек. * — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармэсьютикалз»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж, БЦ «Око», СИТИ. Тел.: +7 (495) 799 56 99. Дата утверждения – 06.02.2018.

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

Женщины в постменопаузе – коморбидные пациентки

Т.Ю. Пестрикова¹, Е.А. Юрасова¹, О.Г. Щербакова², М.А. Швеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

² Дальневосточный центр инновационной диагностики и эндоскопической хирургии (Макс-Клиник), Хабаровск, Россия
tup50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. По мере совершенствования профилактики и лечения заболеваний увеличивается средняя продолжительность жизни населения. У многих наших современниц треть жизни приходится на постменопаузу. Связанные с менопаузой проблемы со здоровьем встречаются все чаще и требуют внимания со стороны медицинских работников.

Цель. Повысить информированность гинекологов, урологов и других специалистов о медико-социальной значимости проблем женщин менопаузального периода на основе анализа литературных источников и разбора клинических случаев.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) за последние 20 лет. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы. Представлен разбор двух клинических случаев с коморбидной патологией у пациенток в менопаузе.

Результаты. В обзоре представлены данные о возрастных физиологических изменениях и качестве жизни женщин в менопаузе. Проведен разбор двух клинических случаев назначения менопаузальной гормональной терапии у пациенток с коморбидными заболеваниями.

Выводы. Подчеркнута значимость осведомленности врачей амбулаторного звена в постановке диагноза и тактики ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в менопаузе.

Ключевые слова: менопауза, коморбидные заболевания, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Щербакова О.Г., Швеева М.А. Женщины в постменопаузе – коморбидные пациентки. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 30–38. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00021

Postmenopausal women – comorbid patients

Tatyana Yu. Pestrikova¹, Elena A. Yurasova¹, Olga G. Sherbakova², Marina A. Shveeva¹

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

² Far East Center for Innovative Diagnostics and Endoscopic Surgery (Max-Clinic), Khabarovsk, Russia
tup50@rambler.ru

Abstract

Relevance. As the prevention and treatment of diseases improves, the average life expectancy of the population increases. For many of our contemporaries, a third of their lives are postmenopausal. Menopause-related health problems are increasingly common and require the attention of healthcare professionals.

Aim. To raise awareness of gynecologists, urologists and other specialists about the medico-social significance of the problems of women in the menopausal period based on the analysis of literature sources and analysis of clinical cases.

Materials and methods. To write this review, a search was carried out for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 20 years. The review included articles from the peer-reviewed literature. An analysis of 2 clinical cases with comorbid pathology in menopausal patients is presented.

Results. The review presents data on age-related physiological changes and quality of life in menopausal women. The analysis of 2 clinical cases of the appointment of menopausal hormone therapy in patients with comorbid diseases was carried out.

Conclusions. The importance of awareness of outpatient doctors in the diagnosis and management tactics of patients with comorbid diseases in menopause is emphasized.

Key words: menopause, comorbid diseases, menopausal hormone therapy.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Sherbakova O.G., Shveeva M.A. Postmenopausal women – comorbid patients. Clinical review for general practice. 2020; 3: 30–38. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00021

По мере совершенствования профилактики и лечения заболеваний увеличивается средняя продолжительность жизни населения. У многих наших современниц треть жизни приходится на постменопаузу. Связанные с менопаузой проблемы со здоровьем встречаются все чаще и требуют внимания

со стороны медицинских работников. Несовершенная адаптация организма к физиологическому выключению функции яичников в климактерическом периоде у 35–80% женщин приводит к развитию нервно-психических, сосудистых, метаболических и эндокринных расстройств [1].

Общемировая тенденция старения, повышение доли старших возрастов в населении является актуальной для современной России как одна из задач совершенствования качества жизни населения.

Статистика современной демографической ситуации

По международным критериям население считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7% населения [2]. На начало 2020 г. эта доля в населении России составляла 15,5%, увеличившись за год на 0,5% (15% на начало 2019 г.). В женском населении она составила 19,2%, в мужском – 11,1%. С повышением возраста превышение числа женщин над числом мужчин быстро увеличивается. В целом в населении России в возрасте 65 лет и старше женщины составляют более 2/3 (67,7%), а число женщин 85 лет и старше уже в 3,2 раза больше числа их сверстников-мужчин (76,4%) [3].

С возрастом соотношение полов (мужчины/женщины), как правило, изменяется из-за более высокой смертности мужчин, но в России это происходит быстрее и превышение числа женщин над числом мужчин отмечается уже в средних возрастах (в 2020 г. – начиная с 34 лет), что связано с высоким уровнем преждевременной смертности мужчин. Отметим, что в населении Европейского союза «женский перевес» отмечается в более поздних возрастах, по данным на начало 2019 г., начиная с возраста 50 лет [2, 3].

Пик профессиональной карьеры для многих женщин приходится на 45–55 лет. Многие современные женщины продолжают работать после 50, 60 и даже 70 лет, некоторые возвращаются на работу, когда семейные обязательства позволяют им это сделать, потому что не хотят сидеть дома [4].

Возрастные физиологические изменения и качество жизни женщины

В возрасте 50–52 лет в организме женщины происходит снижение уровня половых гормонов, что оказывает влияние на работоспособность и повседневную активность [5].

Данные изменения связаны с критическим периодом в жизни женщины, которым является климактерий, переходный период от репродукции к старости, период, когда гормональное равновесие в организме может быть нарушено. Это время, когда снижается уровень половых гормонов, тормозятся репродуктивные функции, прекращается менструальный цикл. Нередко общее состояние в этом периоде страдает, возможны приливы, кровотечения и дискомфорт. Кроме того, для климактерического периода типичны различные, в том числе и психологические перестройки (отрицательные эмоции, депрессия, стресс). Физиологические изменения в организме женщины приводят к наступлению менопаузы (менопауза – последняя менструация в жизни женщины). У большинства женщин на этом фоне имеются достаточно серьезные и выраженные нарушения функционирования систем организма. На-

блюдаются вазомоторные, сердечно-сосудистые, мочевыделительные и костно-мышечные изменения, изменения жировой ткани, кожи и волос [1, 6]. «Визитной карточкой» данного периода является наличие приливов. Хотя приливы сами по себе также могут привести к развитию более серьезной сердечно-сосудистой патологии, но и при их видимом отсутствии в организме происходят достаточно серьезные изменения. Формируется, так называемый, менопаузальный метаболический синдром. Комплекс патологических симптомов, возникающих у женщин в пери- или ранней постменопаузе (13,7–41,5%), включает [1, 8]:

- артериальную гипертензию;
- дислипотеинемия;
- инсулинорезистентность;
- быструю прибавку массы тела (в течение 6–12 мес);
- абдоминальное отложение жира, увеличение окружности талии.

Помимо указанных проблем, к наиболее частым осложнениям постменопаузы относится бактериурия, которая наблюдается у 15–20% женщин в возрасте до 65 лет и 20–50% – в более старшем возрасте. В этой связи более 25% женщин нуждаются в получении адекватной медицинской помощи [9–11]. Приобретение множественной устойчивости условно-патогенных бактерий к антибиотикам диктует необходимость применения профилактических мероприятий с целью предупреждения инфекционных заболеваний мочевого тракта женщин в постменопаузе [11, 12].

Данные изменения отрицательно влияют на качество жизни женщины.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения: «качество жизни, связанное со здоровьем, – это восприятие индивидуумом его положения в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума» [13].

Менопаузальная гормональная терапия как рациональный выбор тактики

Большинство хронических заболеваний, оказывающих негативное влияние на качество и продолжительность жизни, начинают проявляться у женщин после 60 лет, хотя субклинические признаки нередко начинают развиваться гораздо раньше. Поэтому менопауза – критический момент для начала различных профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества и продление здорового долголетия, снижение частоты и тяжести соматической патологии. Гинеколог должен помнить о том, что «окно возможностей» менопаузальной гормональной терапии (МГТ) составляет примерно 10 лет постменопаузы. Эксперты International Menopause Society (IMS) рассматривают эту терапию как часть глобальной стратегии, направленной на сохранение качества жизни и здоровья современных женщин [14–16].

Учитывая междисциплинарную значимость особенности ведения пациенток в постменопаузе, целесообразность повышения знаний практикующих акушеров-

Таблица 1. Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток Г. и Щ.
Table 1. Patients G. and Sh.: data of obstetric, gynecological and somatic history.

Параметры	Пациентка Г.	Пациентка Щ.
Реализация репродуктивного потенциала		
Роды	3	2
• Per vias naturalis (O80)*	1	2
• срочные (O80)*	1	2
• неосложненные (O80)*	1	1
• патологические	2	1
• преждевременные (O60)*	1	0
• операция кесарева сечения (O82)*	2	0
Артифициальный аборт (O04)*	1	0
Самопроизвольный выкидыш (O03)*	1	0
Внематочная беременность (O00.1)*	0	0
Неразвивающаяся беременность (O02.1)*	2	0
Гинекологические заболевания		
Хронический цервицит (N72.0)*	1	1
Гиперпластический процесс эндометрия (N85.0)*	0	1
Полип цервикального канала (N84.2*)	0	1
Миома матки (D25.1)*	1	1
Аденомиоз (N80.0)*	1	1
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, Birads 2 (N60.1)*	1	1
Соматическая патология		
Хронический пиелонефрит (N11.9)*	0	1
Хронический тонзиллит (J35.0)*	1	1
Гипотиреоз (E02)*	1	1
Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)*	1	0
Хронический гастродуоденит (K29.9)*	1	1
Дисфункция желчевыводящих путей (K87)*	1	0
Патология печени (K70–K77)*: гепатит, жировой гепатоз и др.	0	0
Миопия (H52.0)*	0	0
Ангиопатия сетчатки (H35)*	0	0
Курение (Z72.0)*	0	0
Переломы в анамнезе рук после 45 лет (T10)*	0	1
Сахарный диабет (E10–E11)*	0	0
Инсульт (I63*), инфаркт миокарда в анамнезе (I21)*, тромбоэмболия в анамнезе	0	0
Инсульт (I63)*, инфаркт миокарда в анамнезе (I21)*, ТЭЛА (I26)* в анамнезе у ближайших родственников до 44 лет	1	1
Результаты объективного осмотра		
Окружность живота	90 см	95 см
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (избыточная масса тела)	0	1 (28,7 кг/м ²)
Ожирение с ИМТ > 30 кг/м ² (E66.9)*	1 (30,48 кг/м ²)	0
Артериальная гипертензия с АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (I10)*	1	1
*В скобках представлен код по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для каждой нозологической формы. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.		

гинекологов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики и т.д. с особенностями назначения МГТ у пациенток с коморбидными состояниями, наше наблюдение представляет определенный интерес.

Описание клинических случаев

Пациентка Г., 52 лет, и пациентка Щ., 53 лет, обратились с жалобами на приливы жара, в том числе в ночное время суток, повышенную потливость.

При детализации жалоб выяснилось, что их обеих беспокоят приливы жара (до 8–10 раз в сутки), которые сопровождаются усилением сердцебиения, снижением концентрации внимания. Ночные приливы нарушают сон. Пациенткам приходится ночью вставать и менять ночную рубашку. Приливы жара появились в 48 лет (у пациентки Г.) и в 49 лет (у пациентки Щ.). Обе принимали негормональные препараты растительного происхождения, а при наличии раздражительности,

Таблица 2. Характеристика отдельных параметров общего и биохимического анализа крови, на фоне проводимой терапии у пациенток
 Table 2. Patients' characteristics of complete blood count and biochemical profile individual parameters under treatment

Параметры гемостаза	До начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 6 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 12 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 18 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов
Пациентка Г.				
Гемоглобин, г/л	140	135	130	137
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7	4,1	4,2	3,9
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,1	5,0	4,7	5,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	264,0	253,0	234,0	221,0
Глюкоза, ммоль/л (норма 4,1–5,9)	4,9	4,8	5,1	5,15
Мочевина, ммоль/л (норма 2,8–7,2)	3,5	4,1	4,2	3,8
Креатинин, мкмоль/л (норма 58–96)	75,4	79,5	80,1	79,1
ХС, ммоль/л (норма <5,2)	4,27	5,44	5,19	4,74
ХС ЛПВП, ммоль/л (норма >1,03)	0,88	1,58	1,44	1,73
ХС ЛПНП, ммоль/л (норма <2,6)	3,02	3,85	3,23	3,27
ХС ЛПОНП, ммоль/л (норма 0,26–1,4)	0,37	0,35	0,52	0,3
Триглицериды, ммоль/л (норма <1,7)	1,8	0,77	1,12	0,67
Коэффициент атерогенности, ед. (норма <4,0)	3,85	2,44	2,6	1,74
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 5–21)	19,0	18,7	13,3	16,7
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма <3,4)	1,8	1,7	1,8	1,6
АЛТ U/L (норма <35)	13,2	15,2	14,9	18,0
АСТ U/L (норма <35)	28,6	25,5	29,7	30,6
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 154,7–357)	358,1	350,0	320,1	280,5
Щелочная фосфатаза U/L (норма 30–120)	54,9	49,3	48,5	51,2
ГГТП U/L (норма <38)	15,0	18,2	16,1	15,3
Пациентка Щ.				
Гемоглобин, г/л	137	142	140	137
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6	4,5	3,95	3,9
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,0	6,2	4,9	5,7
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	244,0	264,0	217,0	224,0
Глюкоза, ммоль/л (норма 4,1–5,9)	5,17	4,9	5,1	5,1
Мочевина, ммоль/л (норма 2,8–7,2)	4,7	5,0	4,9	5,1
Креатинин, мкмоль/л (норма 58–96)	80,4	82,5	88,1	79,2
Холестерин, ммоль/л (норма <5,2)	5,58	3,41	4,75	4,93
ХС ЛПВП, ммоль/л (норма >1,03)	1,13	0,91	1,95	1,75
ХС ЛПНП, ммоль/л (норма <2,6)	3,56	2,07	2,54	2,88
ХС ЛПОНП, ммоль/л (норма 0,26–1,4)	0,33	0,43	0,26	0,3
Триглицериды, ммоль/л (норма <1,7)	1,75	0,90	0,52	0,72
Коэффициент атерогенности, ед. (норма <4,0)	3,94	2,75	1,44	1,82
Общий билирубин мкмоль/л (норма 5–21)	15,0	14,8	13,5	13,9
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма <3,4)	2,1	2,0	1,8	1,8
АЛТ U/L (норма <35)	22,2	19,3	24,8	25,0
АСТ U/L (норма <35)	25,6	27,2	26,1	28,7
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 154,7–357)	367,2	355,3	210,0	220,5
Щелочная фосфатаза U/L (норма 30–120)	39,9	40,1	38,5	45,0
ГГТП U/L (норма <38)	20,0	21,1	20,5	19,4
Примечание. ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ГГТП – гамма глутамилтрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспарагинаминотрасфераза, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, НГН – нарушенная гликемия натощак.				

Таблица 3. Характеристика отдельных параметров гемостаза у пациенток на фоне проводимой МГТ
 Table 3. Patients' characteristics of individual hemostasis parameters under MHT

Параметры гемостаза	До начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 6 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 12 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов	Через 18 мес от начала приема МГТ и антикоагулянтов
Пациентка Г.				
ПВ, с	13,12	12,7	11,5	10,9
МНО (норма 0,8–1,3)	1,3	1,0	0,95	0,93
Фибриноген, г/л (норма 1,8–3,5)	4,7	4,5	3,9	3,5
Агрескрин тест, с (норма 14,0–18,0)	15,5	15,5	15,5	15,5
РФМ К, мг/100 мл (норма 0–12)	10,1	9,5	6,1	5,1
АЧТВ, с (норма 22,1–28,1)	21,0	21,9	22,5	25,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	264,0	253,0	234,0	221,0
АТ III, % (норма 75–125)	98,5	105,5	109,3	118,4
ТВ, с (норма 14–21)	15,0	16,2	17,4	18,0
Пациентка Щ.				
ПВ, с	13,22	13,1	12,3	10,4
МНО (норма 0,8–1,3)	1,3	1,2	1,2	1,05
Фибриноген, г/л (норма 1,8–3,5)	4,8	4,0	3,99	3,24
Агрескрин тест, с (норма 14,0–18,0)	14,5	15,5	16,7	14,0
РФМ К, мг/100 мл (норма 0–12)	11,1	8,3	6,1	4,0
АЧТВ, с (норма 22,1–28,1)	20,9	21,9	23,5	25,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	244,0	264,0	217,0	224,0
АТ III, % (норма 75–125)	88,5	105,5	109,7	118,4
ТВ, с (норма 14–21)	15,0	18,0	19,2	20,2
Примечание. АТ III – антитромбин III, АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время.				

плохом сне применяли седативные средства, анксиолитики. К настоящему времени приливы стали возникать реже, но более интенсивно.

У обеих пациенток менструации начались с 12 лет, установились в течение года. Последняя менструация у пациентки Г. была в 50 лет, у пациентки Щ. – в 51 год.

Как одна, так и другая пациентка отмечали, что в течение 2–2,5 последних лет испытывают трудности в половой жизни, отсутствует либидо. На фоне сухости слизистых влагалища, отмечают наличие болезненного coitus. После coitus возникает зуд, чувство жжения во влагалище, рецидивирующие выделения из половых путей. Пациентки неоднократно проходили обследование – сдавали анализы на микроскопию мазка. Также неоднократно получали антибактериальную терапию. Изредка, примерно 3–4 раза в месяц их беспокоят приступы учащенного мочеиспускания в ночное время без признаков цистита.

Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток представлены в табл. 1.

При общем осмотре у обеих пациенток: кожные покровы бледно-розового цвета, язык не обложен. Щитовидная железа не увеличена. Молочные железы симметричны, не имеют патологических образований при пальпации. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез представлены в табл. 1. Подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышеч-

ные лимфатические узлы не увеличены. Расширенных подкожных вен нижних конечностей не обнаружено. Отеков нет.

Измерение артериального давления (АД) проводилось на обеих руках обеим пациенткам (см. табл. 1). В связи с наличием у них исходной артериальной гипертензии, обе пациентки получали антигипертензивные препараты.

При гинекологическом осмотре пациенток выявлено, что наружные половые органы развиты правильно, видимые слизистые тонкие, атрофичные. Опущение передней стенки влагалища (у пациентки Щ.). В области преддверия влагалища у обеих женщин отмечено наличие микротрещин. Шейка матки в зеркалах была цилиндрической формы, чистая. Яичники не пальпировались, в области параметрия инфильтратов не выявлено. Матка (у пациентки Г.) увеличена до 5–6 нед беременности, плотная, подвижная, безболезненная; у пациентки Щ. – до 6–7 нед беременности, подвижная, безболезненная. Выделения скудные.

Определение менопаузального индекса (МИ) Куппермана показало, что у пациентки Г. данный показатель соответствовал 44 баллам, а у пациентки Щ. – 40 баллам.

По данным УЗИ органов малого таза, у пациентки Г. имеются признаки миомы матки, аденомиоза, толщина М-эхо эндометрия – 4 мм. У пациентки Щ. также, по данным УЗИ, были признаки миомы матки и аденомиоза, толщина М-эхо – 3 мм.

Таблица 4. Характеристика маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла
 Table 4. Characteristics of thrombophilia markers and folate metabolic pathway genes

Параметры	Пациентка Г.		Пациентка Щ.	
	гетерозиготное состояние	гомозиготное состояние	гетерозиготное состояние	гомозиготное состояние
Маркеры тромбофилий				
Протромбин FII	0	0	0	0
Ляйденская мутация FV	0	0	0	0
Проконвертин (F7)	0	0	0	0
Фибриназа (F13)	1	0	1	0
Фибриноген (FGB)	0	1	1	0
Интегрин тромбоцитарный рецептор к коллагену (ITGα2)	0	1	0	0
Интегрин тромбоцитарный рецептор фибриногена (ITGB3)	1	0	0	0
Серпин1 (PAI 1)	0	1	1	0
Генетика метаболизма фолатного цикла				
MTHFR:677 C>T	0	1	0	0
MTHFR: 1298 A>C	1	0	0	0
MTR: 2756 A>G	1	0	0	0
MTRR:66 A>G	1	0	1	0
Сочетание нескольких маркеров тромбофилии				
• двух	0		0	
• трех	0		1	
• четырех	0		0	
• пяти	1		0	
Сочетание нескольких маркеров генетики фолатного цикла				
• один маркер	0		1	
• двух	0		0	
• трех	1		0	

Результаты лабораторного исследования общего анализа крови и биохимического профиля крови пациенток (в процессе наблюдения) представлены в табл. 2.

У обеих женщин выявлено наличие метаболического синдрома на основании определения индекса массы тела (ИМТ), измерения окружности живота, АД (см. табл. 1), параметров биохимического профиля крови (см. табл. 2).

Для полной верификации диагноза и выработки рациональной тактики ведения пациенток изучены отдельные параметры гемостаза (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, изменений в системе гемостаза у наблюдаемых нами пациенток не было. Тем не менее, учитывая наличие у женщин ряда отягощающих факторов, включая метаболический синдром, нами была изучена характеристика маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла (табл. 4). Как следует из данных табл. 4, у пациентки Г. выявлено наличие нескольких маркеров тромбофилий по гомозиготному варианту (FGB, ITGα2, PAI1) и по гетерозиготному варианту

В генетике метаболизма фолатного цикла гомозиготное состояние отмечено для метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и гетерозиготное – для B₁₂-зависимая метионин-синтазы (MTR) и метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Следовательно, у пациентки Г. имело

место сочетание пяти маркеров тромбофилий и трех маркеров генетики фолатного цикла.

Аналогичные результаты у пациентки Щ. показали, что у нее маркеры тромбофилий по гомозиготному варианту отсутствовали. По гетерозиготному варианту выявлены маркеры F13, FGB, PAI1. В генетике метаболизма фолатного цикла гетерозиготный вариант был выявлен для MTRR. Следовательно, у пациентки Щ. имело место сочетание трех маркеров тромбофилий и одного маркера генетики фолатного цикла (см. табл. 4).

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное и диагностическое обследование (см. табл. 1–4) позволило верифицировать у пациенток клинический диагноз (табл. 5).

Как следует из данных табл. 5, по основному клиническому диагнозу и сопутствующей гинекологической патологии различий между пациентками не было. Некоторые различия имели место только по сопутствующей соматической патологии.

В соответствие с верифицированным диагнозом, лечебная тактика для обеих пациенток была выбрана идентичной, направленной на устранение жалоб (приливы жара, плохой сон, сухость слизистых влагаллица т.д.) и повышение социальной адаптации. С этой целью обеим пациенткам была назначена МГТ в непрерывном режиме: 17β-эстрадиол (0,75 мг) трансдермально +

Таблица 5. Верифицированный клинический диагноз у пациенток Г. и Щ.
Table 5. Verified diagnosis in patients G. and Sh.

Пациентка	Основной клинический диагноз	Сопутствующая гинекологическая патология	Сопутствующая соматическая патология
Г., 52 года	Менопауза и климактерическое состояние у женщины (N95.1), постменопаузальный атрофический вагинит (N95.2)	Миома матки небольших размеров (D25.1), аденомиоз (N80.0), диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (N60.1)	Артериальная гипертензия (I10), ожирение (E66.9), нарушение свертываемости неуточненное (D68.9), хронический тонзиллит (J35.0), гипотиреоз (E02), аутоиммунный тиреоидит (E06.3), хронический гастродуоденит (K29.9), дисфункция желчевыводящих путей (K87)
Щ., 53 года	Менопауза и климактерическое состояние у женщины (N95.1), постменопаузальный атрофический вагинит (N95.2)	Миома матки небольших размеров (D25.1), аденомиоз (N80.0), диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (N60.1), несостоятельность мышц тазового дна, цистоцеле (N81.1)	Артериальная гипертензия (I10), нарушение свертываемости неуточненное (D68.9), хронический тонзиллит (J35.0), хронический пиелонефрит (N11.9), гипотиреоз (E02), хронический гастродуоденит (K29.9), переломы в анамнезе рук после 45 лет (T10)

микронизированный прогестерон (100 мг). Для профилактики тромботических осложнений пациентки (после консультации с гематологом) принимали ривароксабан (микронизированный) 10 мг в день в непрерывном режиме. Для снижения АД пациенткам по рекомендации терапевта назначены бисопролол 5 мг × 1 раз в день + индапамид 2,5 мг × 1 раз в день.

С целью профилактики дефицита в организме фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ пациенткам назначен комплексный препарат, содержащий витамины группы В, внутрь по 1 таблетке 1 раз в день вне зависимости от приема пищи (курс лечения 20–30 дней). Кроме этого, с пациентками проведена беседа о целесообразности использования рационального питания.

Оценка общего самочувствия пациенток осуществлялась с помощью параметров МИ на фоне проводимой терапии. Полученный результат свидетельствовал о том, что у обеих пациенток была отмечена стойкая тенденция к его снижению: через 6 мес – 23–25 баллов; через 12 мес – 10–11 баллов; через 18 мес – 8–10 баллов. Отмечено снижение массы тела у обеих пациенток на 2–3 кг.

Мониторирование биохимических параметров крови (см. табл. 2) на протяжении 18 мес свидетельствовало о нормализации показателей липидного спектра. Отклонения показателей системы гемостаза (см. табл. 3) от референсных значений в процессе наблюдения выявлено не было.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смерти и нетрудоспособности лиц обоего пола во всем мире. Многие женщины посещают гинеколога по поводу менопаузальных симптомов в переходный период и ранней постменопаузе. Данный факт значительно повышает роль гинеколога в оценке общеизвестных факторов риска ССЗ (артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и др.), что позволяет разработать план ведения данной женщины на долгую перспективу и назначить адекватную

терапию в случае необходимости [17]. Очень важно показать пациентке, опираясь на последние данные UK Biobank study, что даже малое, но продолжительное снижение уровня ХС и АД значительно уменьшает сердечно-сосудистый риск, и дать ей необходимые рекомендации по изменению питания [18].

Благоприятная роль МГТ в отношении снижения риска развития ССЗ продемонстрирована во многих исследованиях при своевременном назначении у женщин, не имеющих противопоказаний [19–24]. Это позволило экспертам Международного общества по менопаузе в своих рекомендациях [25] обосновать следующие ключевые положения (уровень доказательности А): «У женщин в возрасте <60 лет с недавно наступившей менопаузой и отсутствием данных за ССЗ начало монотерапии эстрогенами снижает смертность от ишемической болезни сердца и общую смертность. Данные по применению непрерывного комбинированного эстроген-прогестагенного режима (конъюгированные эквинные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат) менее надежны (прим. эта комбинация применялась в Women's Health Initiative), но другие режимы комбинированной терапии, по-видимому, оказывают кардиопротективное действие, как было показано в датском и финском исследованиях» [19, 22].

Представленная нами демонстрация клинических случаев наглядно показывает эффективность МГТ в нормализации не только клинической симптоматики, волновавшей пациенток, но и в нормализации показателей липидного спектра крови.

В последнее время тромбофилические состояния привлекают все большее число специалистов. В начале этого века данная тема была очень актуальна для гинекологов, с точки зрения оказания помощи пациенткам репродуктивного возраста при подготовке к беременности и непосредственно при ее вынашивании, а также в послеродовом периоде. Несколько позже гинекологов стал интересовать вопрос помощи пациенткам в профилактике климактерических осложнений, улучшении их дальнейшего качества жизни, возможности на-

значения данной когорте пациентов МГТ как изолированной, так и совместно с препаратами, препятствующими развитию гиперкоагуляционного синдрома [26–28].

Таким образом, стало актуальным рассмотрение вопроса использования препаратов МГТ на длительной основе с минимальными возможными воздействиями на желудочно-кишечный тракт, в том числе на первичный метаболизм в печени, с сохранением всех положительных свойств данных препаратов. В связи с этим достаточно интересен случай применения в данной когорте пациентов именно трансдермальных форм эстрогенов, а также препаратов микронизированного прогестерона совместно с таблетированным антикоагулянтном прямого действия, что наглядно представлено нами в клинических случаях.

Концепция «терапевтического окна» возможностей МГТ, свидетельствует о том, что начинать МГТ целесообразно в возрасте моложе 60 лет при длительности постменопаузы не более 10 лет [29].

Вазомоторная нестабильность в переходный период, проявляющаяся в виде умеренных/тяжелых приливов

и/или ночного гипергидроза, может служить предиктором будущих ССЗ [30], нарушений углеводного [31] и жирового обмена [32].

Все сказанное свидетельствует о необходимости усиления первичной профилактики кардиометаболических нарушений у женщин в переходный период за счет коррекции модифицируемых факторов риска.

Таким образом, женщины в постменопаузе являются коморбидными пациентками по сочетанию климактерического синдрома и ряда патологических состояний, к наиболее важным из которых относятся ССЗ, ишемическая болезнь сердца, ожирение и т.д., непосредственно влияющих на качество жизни и показатели смертности.

Следовательно, междисциплинарный подход и знание специалистами особенностей течения переходного периода (периода от репродукции к старости) в жизни женщин позволит своевременно и адекватно проводить лечебные мероприятия, повышающие качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б. Карра, Р. Блекуэлла и Р. Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. [Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Ed. B. Karra, R. Blekuella i R. Aziza. Per. s angl. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
2. Eurostat. Population on 1 January by age and sex [demo_pjan]. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database>
3. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. Статистический бюллетень. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> [Chislennost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 ianvaria 2020 goda. Statisticheskii biulleten'. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (in Russian).]
4. Ильина Л.М., Юренева С.В., Дубровина А.В., Эбзиева З.Х. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения. Проблемы репродукции. 2016; 1: 87–94. [Il'ina L.M., Iurenova S.V., Dubrovina A.V., Ebzieva Z.Kh. Vliianie menopauzy na rabotaiushchikh zhenshchin: faktor, kotoromu ne pri-daetsia dolzhnogo znachenii. Problemy reproduksii. 2016; 1: 87–94 (in Russian).]
5. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М., 2006. [Meditsina klimakteriia. Ed. V.P. Smetnik. Moscow, 2006 (in Russian).]
6. Мацца Д. Справочник по гинекологии. Пер. с англ. Под ред. Г.Т. Сухих, И.А. Аполихиной. М.: Практическая медицина, 2017. [Matsts D. Spravochnik po ginekologii. Per. s angl. Ed. G.T. Sukhikh, I.A. Apolikhinoi. Moscow: Prakticheskai meditsina, 2017 (in Russian).]
7. Baber R J, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–50.
8. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl. 1): S74–6.
9. Foxman B, Somsel P, Tallman P et al. Urinary tract infection among women aged 40–65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 710–8.
10. Marielle AJ, Beerepoot, Gerben ter Riet. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 704–12.
11. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens* 2016, 5 (2): 36. DOI: 10.3390/pathogens5020036
12. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. Медицинский совет. 2014; 9: 110–7. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty vul'vovaginal'noi atrofii. Meditsinskii sovet. 2014; 9: 110–7 (in Russian).]
13. Griffiths A, MacLennan SJ, Hassard J. Menopause and work: an electronic survey of employees attitudes in the UK. *Maturitas* 2013; 76 (2): 155–9. DOI: 0.1016/j.maturitas.2013.07.005
14. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al; on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
15. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 1–17.
16. Preston RA, Norris PM, Alonso AB et al. Randomized, placebo-controlled, trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408–14.
17. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ячинская Т.В., Ковалева Т.Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор. Гинекология. 2015; 17 (3): 34–9. [Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Iachinskai T.V., Kovaleva T.D. Menopauzal'naia gormonal'naia terapiia ili negormonal'noe lechenie: ratsional'nyi vybor. Ginekologiya. 2015; 17 (3): 34–9 (in Russian).]
18. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019; 322 (14): 1381–91. DOI: 10.1001/jama.2019.14120
19. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
20. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17: 1–17.

21. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD002229
22. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22: 976–83.
23. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31.
24. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318: 927–38.
25. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
26. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной/менопаузальной терапии (обзор литературы). *Трудный пациент*. 2018; 16 (1–2): 5–8.
[Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. et al. Vozmozhnost' profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenii u zhenshchin na fone priema zamestitel'noi gormonal'noi/menopauzal'noi terapii (obzor literatury). *Trudnyi patsient*. 2018; 16 (1–2): 5–8 (in Russian).]
27. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (3): 600–9.
28. Mantha S, Karp R, Raghavan V et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944.
29. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. М., 2015.
[Menopauzal'naia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhen-shchin zrelogo vozrasta. *Klinicheskie rekomendatsii: protokoly*. Moscow, 2015 (in Russian).]
30. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122: 1560–7.
31. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3487–94.
32. Duffy OK, Iversen L, Aucott L, Hannaford PC. Factors associated with resilience or vulnerability to hot flushes and night sweats during the menopausal transition. *Menopause* 2013; 20: 383–92.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Щербакова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, Дальневосточный центр инновационной диагностики и эндоскопической хирургии (Макс-Клиник). E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

Olga G. Sherbakova – Cand. Sci. (Med.), Far East Center for Innovative Diagnostics and Endoscopic Surgery (Max-Clinic). E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

Швеева Марина Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: mshveeva@yandex.ru

Marina A. Shveeva – Graduate Student, Far Eastern State Medical University. E-mail: mshveeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2020

Мочевой пузырь и кишечник – друзья или враги?

Е.В. Кульчавеня

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия
urotub@yandex.ru

Аннотация

Явления гиперактивности мочевого пузыря встречаются часто. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) требует безусловной коррекции, так как существенно снижает качество жизни пациента. Проведенный литературный обзор установил, что фармакокинетика и особенности метаболизма тропия хлорида делают его предпочтительным у пожилых и коморбидных больных. Прослеживается четкая взаимосвязь между дисфункцией кишечника и мочевого пузыря. Обнаруженные экспериментально свойства ребамипида – восстанавливать структуру и функцию поврежденного уротелия, а также подавлять явления гиперактивности мочевого пузыря, требуют дальнейшего пристального изучения и внедрения этого препарата в клиническую практику лечения больных хроническим циститом и ГАМП.

Ключевые слова: мочевой пузырь, кишечник, гиперактивный мочевой пузырь, синдром повышенной проницаемости, тропия хлорид, ребамипид.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Мочевой пузырь и кишечник – друзья или враги? Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00022

Bladder and bowel: friends or enemies?

Ekaterina V. Kulchavenia

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
urotub@yandex.ru

Abstract

Overactive bladder (OAB) is a very common condition. OAB undoubtedly requires correction since it significantly affects the patient's quality of life. Literature review showed that pharmacokinetic and metabolic characteristics of trospium chloride make it a drug of choice in elderly and comorbid patients. There is a clear correlation between intestine and bladder dysfunction. The effects of rebamipide discovered by experiments, such as restoration of the damaged urothelium structure and function, as well as suppression of the overactive bladder, require further in-depth study and introduction of the drug to clinical practice for treatment of patients with chronic cystitis and OAB.

Key words: bladder, intestines, overactive bladder, capillary leak syndrome, trospium chloride, rebamipide.

For citation: Kulchavenia E.V. Bladder and bowel: friends or enemies? Clinical review for general practice. 2020; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00022

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) является частым диагнозом в урологической практике [1, 2]; в США это заболевание было диагностировано у 34 млн взрослых, распространенность ГАМП на Тайване составляет 16,9% [3, 4]. ГАМП характеризуется императивными позывами к мочеиспусканию с возможным недержанием мочи [4]. Распространенность ГАМП увеличивается с возрастом. У мужчин ГАМП развивается в 7–27%, у женщин – в 9–43% [5]. Факторы риска для ГАМП включают: курение, ожирение, артрит, депрессию, болезни сердца и синдром раздраженного кишечника [6]. Симптомы, связанные с ГАМП, негативно влияют на качество жизни [7–10]. Обнаружены значительно более высокие уровни тревожности и депрессии, ухудшение общего состояния здоровья и худшее качество сна у пациентов с ГАМП по сравнению с контрольной группой [11].

Исходя из представления, что непроизвольное сокращение мочевого пузыря вызывается ацетилхолин-индуцированной стимуляцией мускариновых рецепторов уротелия, основным видом медикаментозной терапии является назначение антимускариновых препаратов [12–15]. В последнее время список пополнился мирабегроном – агонистом β -3-адренорецепторов, который также способен расслаблять гладкие мышцы детрузора и увеличивать объем мочевого пузыря [16].

Контрактильность детрузорной мышцы в первую очередь контролируется парасимпатической нервной системой через ацетилхолин [17]. Антимускариновые препараты блокируют связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами. Но прием антимускариновых препаратов чреват системным антихолинэргическим действием, что проявляется сухостью во рту и запором [18]. Мускариновые рецепторы подтипов M2 и

МЗ являются преобладающими в мышце детрузора и уротелии, но присутствуют и в других тканях, например в кишечнике [17]. Практически нет исследований, сравнивающих антиму斯卡риновые препараты между собой. Нам удалось найти работу по сопоставлению эффективности дарифенацина и троспиума; ожидаемо статистически значимых различий в результатах не выявлено [19]. Все антиму斯卡риновые препараты оказывают примерно одинаковый и равный эффект – различие кроется в побочном действии. Среди всей группы антиму斯卡риновых препаратов, применяемых в лечении больных ГАМП, троспия хлорид (Спазмекс®, ПРО. МЕД ЦС Прага) обладает рядом уникальных химических и фармакокинетических свойств [20]:

- не влияет на когнитивную функцию пациента, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер;
- выводится с мочой в качестве активного исходного соединения, обеспечивая дополнительно местное воздействие;
- не метаболизируется системой цитохрома Р450, что существенно снижает возможность лекарственного взаимодействия.

Поэтому у пожилых пациентов и лиц с большим количеством сопутствующих заболеваний, ведущим к полипрагмазии, следует предпочесть троспия хлорид [21]. Доза подбирается индивидуально; обычно назначают 15 мг 3 раза в день или 30 мг дважды в день (45–60 мг/сут).

Результаты недавних фундаментальных исследований по морфологии мочевого пузыря существенно изменили понимание патофизиологии многих его заболеваний. В частности, в стенке мочевого пузыря обнаружены интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) и тelloциты [22]. ИКК были впервые описаны Сажа более 100 лет назад как «интерстициальные нейроны» кишечника [23]. В то время их роль была не ясна; повторно интерес к этим клеткам пробудился около 20 лет назад, когда появилась возможность изучать их при помощи электронной микроскопии и иммуногистохимии [22]. ИКК обнаружили во всех органах желудочно-кишечного тракта с преимущественной локализацией в гладкомышечных слоях кишечника. ИКК играют важную роль в контроле моторики желудочно-кишечного тракта путем подачи электрических импульсов для генерации медленных волн, в регулировании активности гладких мышц и нейротрансмиссии [24–27]. Повреждение ИКК вызывает дискинезию желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, запор, ахалазию, болезнь Гиршпрунга, функциональную обструкцию кишечника [24, 27]. Большинство исследователей сошлись во мнении, что ИКК стимулируют перистальтическую активность кишечника и играют ключевую роль в передаче сигналов от нервов к гладким мышцам [28, 29].

Позже ИКК обнаружили в других тканях: поджелудочной железе, стенке мочеточника, уретры и мочевого пузыря, кровеносных сосудов, в мужских и женских ре-

продуктивных органах, молочных железах, плаценте, сердце и легких [22]. ИКК обладают собственной спонтанной активностью, отвечают за нервно-мышечную передачу, участвуют в распространении и модуляции перистальтических волн в верхних мочевыводящих путях. ИКК мочевого пузыря фактически являются каналом для передачи информации от уротелия детрузору [30, 31].

На экспериментальных моделях ГАМП гисто- и иммуногистохимическими методами вначале было обнаружено повышение количества и функциональной активности ИКК, а через 4 нед отметили резкое их уменьшение, что свидетельствовало о декомпенсации и истощении функциональной активности ИКК [32].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови используется как общий биомаркер острого или хронического воспаления. Обнаружен повышенный уровень СРБ у больных ГАМП, особенно при недержании мочи, что позволяет предположить воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря как предрасполагающий фактор к развитию гиперактивности [33–36]. Разумеется, на основе повышенного уровня СРБ нельзя диагностировать ГАМП, но можно заподозрить особенности его патогенеза у конкретного пациента.

Есть ли связь между дисфункцией мочевого пузыря, к которой можно отнести ГАМП, и дисфункцией кишечника? В последние годы появилось немало работ, посвященных изучению этой ассоциации [21].

Функциональный запор (ФЗ) в среднем встречается примерно у 16% взрослого населения [37, 38]. У взрослых ФЗ чаще развивается у женщин и людей старшего возраста [39, 40]. Связь между ФЗ и мочевыми симптомами хорошо изучена у детей. У ребенка, страдающего запором, в 6,8 раза более вероятно развитие дисфункции нижних мочевыводящих путей [41]. У взрослых зарегистрирована связь между ГАМП и ФЗ [42]. ФЗ положительно коррелирует с тяжестью симптомов ГАМП, поэтому дисфункция кишечника может рассматриваться как предиктор выраженности ГАМП [43]. ФЗ и ГАМП («влажный» и «сухой») были выявлены у 34,1, 15,3, 6,4 и 8,9% обратившихся в клинику пациентов соответственно [44].

В другом исследовании встретилась распространенность ФЗ в 30,7% [45]. Хотя возраст и считается фактором риска развития как ФЗ, так и ГАМП, это находка вариabельна и отражает многофакторную характеристику двух дисфункций [39, 46].

Существует гипотеза о важной роли дистальных сегментов толстой кишки в развитии ГАМП [42]. Результаты уродинамического исследования показали, что растяжение прямой кишки может повлиять на функцию мочевого пузыря и его чувствительность [47]. Однако нельзя рассматривать эту гипотезу как механистическую, объясняя связь между запорами и дисфункцией нижних мочевыводящих путей как результат местных факторов – сокращение мочевого пузыря из-за давления на него сегмента кишечника, заполненного фекалиями. Основной механизм, вероятно, заключается в

СПАЗМЕКС®

троспия хлорид табл. 5 мг, 15 мг и 30 мг

ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ
АМИН



РЕКАМА

П. № 016196/01 – 04.03.2012; П. № 016196/02 – 04.03.2012

перекрестной иннервации и сенсibilизации структур таза [48, 49]. Посредством функциональной магнитно-резонансной томографии выявлены изменения в активации определенных регионов головного мозга при ФЗ и ГАМП [38, 50]. Дефекация реже трех раз в неделю и/или требующая ручного пособия является прогностическим фактором развития ГАМП [49].

Исследования последних лет установили роль повышенной кишечной проницаемости (бактериальная транслокация) в патогенезе не только желудочно-кишечных заболеваний, но и других патологических состояний, включая аллергию, сахарный диабет, заболевания печени [51]. Кишечный патобионт может транслоцировать, т.е. проходить через ткани в норме непроницаемые для микрофлоры, и стимулировать аутоиммунные реакции у генетически предрасположенных хозяев [52]. Показано, что даже однократный прием большинства антибиотиков вызывал перемещение комменсальных бактерий через эпителий толстой кишки, вызывая воспалительные реакции и предрасполагая к усилению заболевания [53].

Бактериальная транслокация из просвета кишки в системную циркуляцию является ответственной за развитие бактериемии и сепсиса у больных с критическими состояниями [54]. Методами молекулярно-генетической диагностики доказано повышение кишечной проницаемости и бактериальная транслокация в кровоток при терминальной стадии почечной недостаточности, что способствует развитию воспалительной реакции [55].

Моча содержит ряд вредных веществ, поэтому уретерий, чтобы не допустить их проникновение в кровоток, должен обладать свойством непроницаемости. Предполагают, что потеря уретерием непроницаемости является важным патогенетическим фактором в формировании хронической боли, ургентности, а также является пусковым механизмом для развития дегенеративных изменений, которые быстро становятся необратимыми. Барьерная функция и непроницаемость обеспечиваются тесными соединениями, гидрофобными бляшками уроплакина и плотным слоем гликозаминогликана на слизистой мочевого пузыря [56].

Доказана ассоциация заболеваний кишечника с интерстициальным циститом [56]. В эксперименте индукция воспаления в кишечнике повышала проницаемость мочевого пузыря, и наоборот: индукция проницаемости мочевого пузыря приводила к увеличению проницаемости кишечника [56].

Устранить повышенную проницаемость слизистой оболочки мочевого пузыря и кишечника можно медикаментозно при помощи ребамипида (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага). Механизм действия этого препарата включает индукцию циклооксигеназы 2-го типа, повышение уровня простагландинов, снижение интенсивности перекисного окисления липидов, обеспечивая цитопротекторный и антиоксидантный эффект [57–59].

12-недельный курс ребамипида привел к статистически значимому снижению уровня протеинурии у боль-

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ГМП)

- **Большая международная и российская доказательная база, высокий уровень доказательств**
- **В отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер¹**
 - не обладает центральными эффектами,
 - не вызывает расстройства сна, внимания, сомноленции и пр.
- **Не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450¹**
- **Хорошая переносимость троспия хлорида позволяет увеличивать дозу препарата для достижения оптимального терапевтического эффекта^{2,3}**

1. Abrams P., et al. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. 5th Edition, ICUD-EAU 2013.
2. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.
3. За исключением случаев, когда препарат следует принимать с осторожностью согласно инструкции по применению Спазмекса

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.spasmex.ru

Уполномоченный представитель производителя
в России: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1
(495) 679-07-03, e-mail: info@promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ных хроническим гломерулонефритом с потерей белка с мочой 1,0 в сутки и выше [60].

Дизурия после операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы в значительной степени обусловлена повреждением уротелия. Инстилляцией ребамипида в послеоперационном периоде уменьшили степень локального воспалительного ответа, что подтверждало уменьшение количества провоспалительных макрофагов и уровней интерлейкинов и фактора некроза опухоли α в моче собак [61].

Изучали влияние инстилляций ребамипида на воспаление и явления гиперактивности мочевого пузыря на модели химически индуцированного цистита. Цистометрограмма показала, что интервал между сокращениями у крыс, получавших циклофосфамид, уменьшился, но был продлен ребамипидом. Обнаружили, что инстилляцией ребамипида не только купируют воспаление, но и подавляют гиперактивность мочевого пузыря. Авторы полагают, что установленный дозозависимый эффект может обеспечить новую стратегию лечения цистита, развившегося после химиотерапии [62]. В другом эксперименте оценивали патоморфологическую картину, проницаемость уротелия, цистометрограмму и ноцицептивные реакции после 7 ежедневных инстилляций ребамипида на модели химически индуцированного цистита у крыс. Дополнительно методом жидкостной хроматографии определяли концентрацию ребамипида в стенке мочевого пузыря [63].

Доказано, что ребамипид проникает в ткани мочевого пузыря; фармакологически эффективная доза сохранялась более 6 ч. Патоморфологическое исследование стенки мочевого пузыря при химически индуцированном цистите выявило полиморфную клеточную ин-

фильтрацию. Сканирующая электронная микроскопия показала повреждение плотных соединений в гидроклоридной группе; абсорбция красителя уротелием была увеличена. Эти изменения, свидетельствующие о повреждении уротелия и повышении его проницаемости, были дозозависимо подавлены ребамипидом [62, 63]. На фоне инстилляций ребамипида явления гиперактивности мочевого пузыря у экспериментальных животных достоверно уменьшились. Авторы пришли к заключению, что внутрипузырные инстилляцией ребамипида ускоряют восстановление поврежденного уротелия и его барьерную функцию, а также подавляют ГАМП [63].

Заключение

Явления гиперактивности мочевого пузыря встречаются часто. ГАМП требует безусловной коррекции, так как существенно снижает качество жизни пациента. Фармакокинетика и особенности метаболизма троспия хлорида делают его предпочтительным у пожилых и коморбидных больных. Прослеживается четкая взаимосвязь между дисфункцией кишечника и мочевого пузыря. Обнаруженные экспериментально свойства ребамипида – восстанавливать структуру и функцию поврежденного уротелия, а также подавлять явления гиперактивности мочевого пузыря – требуют дальнейшего пристального изучения и внедрения этого препарата в клиническую практику лечения больных хроническим циститом и ГАМП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Казилев Ю.Б., Гаджиева З.К. Распространенность различных нарушений мочеиспускания. *Урология*. 2016; 5: 109–14. [Kazilov Yu.B., Gadzhieva Z.K. Rasprostranennost' razlichnykh narushenii mocheispuskaniia. *Urologiia*. 2016; 5: 109–14 (in Russian).]
2. Кульчавена Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 1: 16–9. [Kul'chavenia E.V., Khol'tobin D.P., Shevchenko S.Iu. et al. Chastota khronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia urologiia*. 2015; 1: 16–9 (in Russian).]
3. Harnett MD, Shipley J, MacLean L et al. Study of the population pharmacokinetic characteristics of once-daily tiroprium chloride 60 mg extended-release capsules in patients with overactive bladder and in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (2): 133–41. DOI: 10.1007/s40261-012-0039-8
4. Yu HJ, Liu CY, Lee KL et al. Overactive bladder syndrome among community-dwelling adults in Taiwan: prevalence, correlates, perception, and treatment seeking. *Urol Int* 2006; 77: 327–33. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x
5. Hsu FC, Weeks CE, Selph SS et al. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2019; 30 (10): 1603–17. DOI: 10.1007/s00192-019-04022-8
6. Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology* 2012; 79 (1): 95–101. DOI: 10.1016/j.urology.2011.09.010
7. Лучинский С.А. Фармакологическая коррекция сексуальных дисфункций у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тихоокеан. гос. мед. университет. Владивосток, 2015. [Luchinskii S.A. Farmakologicheskaiia korrektsiia seksual'nykh disfunktsii u zhenshchin s giperaktivnym mochevym puzyrem. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tikhookean. gos. med. universitet. Vladivostok*, 2015 (in Russian).]
8. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008; 101 (11): 1388–95. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x
9. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl. 3): 4–11.
10. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20 (6): 327–6. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4
11. Sexton CC, Coyne KS, Vats V et al. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS. *Am J Manag Care* 2009; 15 (Suppl. 4): S98–s107.

12. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2002; 55 (Suppl.): 33–46.
13. Hsiao SM, Chang TC, Chen CH et al. Frequent nocturia episodes, a suboptimal response to treatment, and small bladder capacity predict the need for persistent antimuscarinic therapy or re-treatment after discontinuation of antimuscarinics in female overactive bladder. *Menopause* 2017; 24: 100–4.
14. Hsiao SM, Liao SC, Chen CH et al. Psychometric assessment of female overactive bladder syndrome and antimuscarinics-related effects. *Maturitas* 2014; 79: 428–34.
15. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. The role of serum C-reactive protein in women with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 935–40.
16. Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685–92.
17. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148 (5): 565–78. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0706780
18. Kumar V, Templeman L, Chapple CR, Chess-Williams R. Recent developments in the management of detrusor overactivity. *Curr Opin Urol* 2003; 13 (4): 285–91.
19. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Hanumantharaju BK, Anusha SJ. A prospective, comparative study of the occurrence and severity of constipation with darifenacin and trospium in overactive bladder. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (3): FC05–9.
20. Biastre K, Burnakis T. Trospium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (2): 283–95. DOI: 10.1345/aph.1L160
21. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология*. 2020; 5: 99–105. DOI: 10.18565/urology.2020.5.99-105 [Kul'chavenia E.V. Novyi podkhod k ponimaniyu patogeneza i k lecheniyu infektsionno-vozpалitel'nykh zabolevaniy mocheполоvoi sistemy. *Urologiya*. 2020; 5: 99–105. DOI: 10.18565/urology.2020.5.99-105 (in Russian).]
22. Wolnicki M, Aleksandrovych V, Gil K. Interstitial cells of Cajal and telocytes in the urinary system: facts and distribution. *Folia Med Cracov* 2016; 56 (4): 81–9.
23. Faussone-Pellegrini MS, Cortesini C, Romagnoli P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Arch Ital Anat Embriol* 1977; 82: 157–77.
24. Huizinga JD, Zarate N, Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: basic and clinical science. *Gastroenterology* 2009; 137: 1548–56.
25. Koh SD, Sanders KM, Ward SM. Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *J Physiol* 1998; 513: 203–13.
26. Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347–9.
27. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (Suppl/ 1): 54–63.
28. McCloskey K.D. Interstitial cells in the urinary bladder – localization and function. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 82–7.
29. Gil K, Urbanowicz W, Thor P. Localization and functions of c-kit positive cells in the urinary tract. *Folia Med Cracov* 2009; 50: 85–93.
30. Koleda P, Pilecki W. Nature of Interstitial Cells of Cajal of the Upper Urinary Tract. *Advanc Clin Experiment Med* 2014; 23 (4): 627–32.
31. Metzger R, Schuster T, Till H et al. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (3): 169–74.
32. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологический анализ интерстициальных клеток кахалия и базофильных гранулоцитов при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте и при фармакокоррекции. *Вестник морфологии*. 2018; 24 (2): 5–13.
- [Iatsina A.I., Vernigorodskii S.V., Kostev F.I. Morfoloicheskiy analiz interstitsial'nykh kletok kakhalia i bazofil'nykh granulotsitov pri giperaktivnom mochevom puzyre i stressovom nederzhanii mochi v eksperimente i pri farmakokorreksii. *Vestnik morfolologii*. 2018; 24 (2): 5–13 (in Russian).]
33. Chuang FC, Liu HT, Wang LY, Kuo HC. Overactive bladder changes with time: a 5-year longitudinal follow up of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels. *J Urol* 2014; 192: 458–63.
34. Chung SD, Liu HT, Lin H, Kuo HC. Elevation of serum c-reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 417–20.
35. Kupelian V, Rosen RC, Roehrborn CG et al. Association of overactive bladder and C-reactive protein levels. Results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *BJU Int* 2012; 110: 401–7.
36. Kuo HC. Potential biomarkers utilized to define and manage overactive bladder syndrome. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4 (Suppl. 1): 32–41.
37. Abreu GE, Dourado ER, Alves DN et al. Functional constipation and overactive bladder in women: a population-based study. *Arq Gastroenterol* 2018; 55 (Suppl. 1): 35–40. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-46
38. Mugie SM, Koppen IJN, van den Berg MM et al. Brain processing of rectal sensation in adolescents with functional defecation disorders and healthy controls. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13228.
39. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3–18.
40. Wiley JW, Chang L. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2018; 155 (1): 1–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.014
41. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG et al. Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr* 2016; 4: 101.
42. Coyne KS, Cash B, Kopp Z et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int* 2011; 107: 254–61.
43. Maeda T, Tomita M, Nakazawa A et al. Female functional constipation is associated with overactive bladder symptoms and urinary incontinence. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2138073.
44. Behzad E, Pirzadeh S, Mohseni M. Bowel habit reference values and abnormalities in young Iranian healthy adults. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1810–3.
45. Howell SC, Quine S, Talley NJ. Low social class is linked to upper gastrointestinal symptoms in an Australian sample of urban adults. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 657–66.
46. Schmidt FM, Santos VL. Prevalence of constipation in the general adult population: an integrative review. *Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 70–6.
47. Panayi DC, Khullar V, Digesu GA et al. Rectal distension: the effect on bladder function. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 344–7.
48. McMahon SB, Morrison JF. Two group of spinal interneurons that respond to stimulation of the abdominal viscera of the cat. *J Physiol* 1982; 322: 21–34.
49. Rouzade-Dominguez ML, Miselis R, Valentino RJ. Central representation of bladder and colon revealed by dual transsynaptic tracing in the rat: substrates for pelvic visceral coordination. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3311–24.
50. Ketai LH, Komesu YM, Dodd AB et al. Urgency urinary incontinence and the interoceptive network: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 449.
51. Kato T, Honda Y, Kurita Y et al. Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0175626. DOI: 10.1371/journal.pone.0175626
52. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [published correction appears in *Science* 2018; 360 (6388)] *Science* 2018; 359 (6380): 1156–61. DOI: 10.1126/science.aar7201
53. Knoор KA, McDonald KG, Kulkarni DH, Neuberry RD. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensals.

- sal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65 (7): 1100–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309059
54. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1125–35. DOI: 10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97
55. Terpstra ML, Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Measurement of the intestinal permeability in chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016; 5 (4): 378–88. DOI: 10.5527/wjn.v5.i4.378
56. Fry CH, Vahabi B. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119 (Suppl. 3): 57–62. DOI:10.1111/bcpt.12626
57. Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. *Практическая медицина*. 2014; 4 (80): 56–8. [Kunst M.A., Yakupova S.P., Zinkevich O.D. et al. The role of microbial infection and intestinal permeability in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Practical medicine*. 2014; 4 (80): 56–8 (in Russian).]
58. Lee SJ. Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1964. DOI:10.12688/f1000research.16245.1
59. Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A et al. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep* 2017; 22 (1): 1–9. DOI: 10.1080/13510002.2016.1229893
60. Chin HJ, Oh YK, Jung YC et al. The phase II clinical study of rebamipide (mucosta tablet) on chronic glomerulonephritis patients. *J Korean Society Clin Pharmacol Therapeut* 1997; 5 (2), 170–82.
61. Sun M, Deng Z, Shi F et al. Rebamipide-loaded chitosan nanoparticles accelerate prostatic wound healing by inhibiting M1 macrophage-mediated inflammation via the NF- κ B signaling pathway. *Biomater Sci* 2020; 8 (3): 912–25. DOI: 10.1039/c9bm01512d
62. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T et al. Intravesical application of rebamipide suppresses bladder inflammation in a rat cystitis model. *J Urol* 2014; 191 (4): 1147–52. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.026
63. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T et al. Intravesical application of rebamipide promotes urothelial healing in a rat cystitis model. *J Urol* 2014; 192 (6): 1864–70. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.081

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГБУ ННИИТ, проф. каф. туберкулеза, ФГБОУ ВО НГМУ, науч. руководитель клиники урологии МЦ «Авиценна». E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775
Ekaterina V. Kulchavenia – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.12.2020

Первый успешный опыт эндоскопического лечения дивертикула Ценкера в Казахстане

К.У. Батырбеков¹, А.Г. Зеленый², А.А. Галиакбарова¹

¹ Центр экспертной эндоскопии ТОО «Национальный научный онкологический центр», Нур-Султан, Казахстан;

² Многопрофильный медицинский центр, Нур-Султан, Казахстан
dr.kanat77@gmail.com

Аннотация

Дивертикул Ценкера развивается преимущественно в пожилом возрасте и в целом является довольно редким заболеванием, встречаемость его составляет 1,5–5% от всех дивертикулов пищевода. В 2–3 раза чаще болеют мужчины, чем женщины. В настоящее время на территории Казахстана в лечении дивертикула Ценкера преимущественно используют хирургический метод, но с развитием эндоскопии в практику внедряется минимально инвазивный способ – эндоскопическая дивертикулоэзофагостомия. Трансоральное лечение преследует цель создания общей полости между пищеводом и дивертикулом для предотвращения скопления пищи в дивертикуле. Передняя стенка между двумя этими структурами состоит из стенки дивертикула, *m. cricopharyngeus* и стенки пищевода, пересечение этой перегородки автоматически обеспечивает ее миотомию. И открытое хирургическое, и эндоскопическое трансоральное лечение дивертикула Ценкера обеспечивают уменьшение симптоматики у 94–100% больных. В нашей статье мы представляем первый успешный случай в Казахстане эндоскопического лечения дивертикула Ценкера методом туннельной диссекции в подслизистом слое.

Ключевые слова: дивертикул Ценкера, эндоскопическое лечение, септикотомия, туннельная диссекция, дивертикулоэзофагостомия.

Для цитирования: Батырбеков К.У., Зеленый А.Г., Галиакбарова А.А. Первый успешный опыт эндоскопического лечения дивертикула Ценкера в Казахстане. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 45–48. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00023

First successful experience of the Zenker's diverticulum endoscopic therapy in Kazakhstan

Kanat Batyrbekov¹, Alexey Zelenyy², Ainur Galiakbarova¹

¹ National Research Oncology Center, Nur-Sultan, Kazakhstan;

² Multi-profile medical center, Nur-Sultan, Kazakhstan
dr.kanat77@gmail.com

Abstract

Zenker's diverticulum tends to occur in the elderly and is generally a relatively rare disorder; the prevalence of Zenker's diverticulum is 1.5–5% of all esophageal diverticula. Men are affected 2-3 times more frequently than women. To date, Zenker's diverticulum is treated mostly by surgery in Kazakhstan, however, with the development of endoscopy the minimally invasive method, endoscopic diverticuloesophagostomy, is being implemented. The transoral treatment is aimed at creating the common cavity between the esophagus and the diverticulum in order to prevent food accumulation in the diverticulum. The anterior wall between these two structures consists of the diverticular wall, *m. cricopharyngeus* and esophagus wall, the septum transection automatically ensures myotomy. Both open surgery and endoscopic transoral treatment of Zenker's diverticulum result in reduced symptoms in 94–100% of patients. The paper reports the first successful experience of the Zenker's diverticulum treatment by endoscopic submucosal tunnel dissection in Kazakhstan.

Key words: Zenker's diverticulum, endoscopic therapy, septicotomy, tunnel dissection, diverticuloesophagostomy.

For citation: Batyrbekov K., Zelenyy A., Galiakbarova A. First successful experience of the Zenker's diverticulum endoscopic therapy in Kazakhstan. Clinical review for general practice. 2020; 3: 45–48. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00023

Введение

Дивертикул Ценкера стали диагностировать со второй половины XVIII в. Первое сообщение об обнаружении дивертикула Ценкера принадлежит Ludlow из Бристоля, который в своем письме Hunter'у, датированном 1764 г., сообщает, что при вскрытии он столкнулся с «противоестественным карманом». Лечение диверти-

кулов пищевода всегда было актуальной проблемой хирургии, но в настоящее время появились эндоскопические методы лечения, которые становятся единственной альтернативой хирургическому лечению [1].

Клинические проявления дивертикулов пищевода зависят от их локализации. Наиболее яркую симптоматику дают дивертикулы Ценкера, расположенные в

Рис. 1. Рентгеноскопия на догоспитальном этапе.
Fig. 1. X-ray at pre-hospital stage.



Рис. 2. Слева устье дивертикула, справа просвет пищевода.
Fig. 2. Diverticular mouth on the left, esophageal lumen on the right.



Рис. 3. Просвет дивертикула Ценкера.
Fig. 3. Lumen of Zenker's diverticulum.



Рис. 4. Иницирующий разрез.
Fig. 4. Incision.



Рис. 5. Углубление разреза.
Fig. 5. Deepening the incision.



Рис. 6. Формирование туннеля.
Fig. 6. Tunnel creation.



области глоточно-пищеводного перехода. При ценкеровских дивертикулах пищевода рано развивается дисфагия – затрудненное прохождение как твердой, так и жидкой пищи по пищеводу. Остатки пищи скапливаются в дивертикуле, что сопровождается срыгиванием непереваренной пищи, неприятным запахом из ротовой полости. Регургитация может наблюдаться в положении лежа, в связи с чем пациенты часто обнаруживают при пробуждении слизь и остатки пищи на подушке. Также больные могут жаловаться на першение, царапанье глотки, ощущение непроглатываемого комка в горле, сухой кашель. Часто отмечается тошнота, гиперсаливация, изменение тембра голоса. Характерно развитие «феномена блокады», когда после приема пищи появляется покраснение лица, ощущение удушья, головокружение, развивается обморок. Данное состояние обычно купируется после рвоты, небольшие (до 2 см) бифуркационные и наддиафрагмальные дивертикулы пищевода обычно бессимптомны [2].

Дивертикулы больших размеров сопровождаются дисфагией, срыгиванием непереваренной пищи, аэрофагией, загрудинными болями, тошнотой, ночным кашлем. При дивертикулах нижнего отдела пищевода к клинике расстройства пищеварения присоединяется рефлекторная одышка, тахикардия, бронхоспазм, боли в области сердца, ЭКГ-изменения, также дивертикулы

пищевода могут сопровождаться дивертикулитом и его осложнениями – флегмоной шеи, медиастинитом, образованием пищеводно-медиастинального свища, сепсисом. Регургитация с аспирацией пищевых масс приводят к развитию хронического бронхита, аспирационной пневмонии, абсцесса легкого.

Потенциальную опасность при дивертикулах пищевода представляет эрозирование слизистой, эзофагальное кровотечение, образование полипов пищевода, развитие рака пищевода.

Большие дивертикулы могут обнаруживаться при обычном осмотре и пальпации как выпячивание на боковой стороне шеи. Контрастная рентгеноскопия пищевода и желудка с барием – основной метод, позволяющий определить наличие дивертикула, его размеры, длительность задержки в нем бария, моторные нарушения пищевода, наличие осложнений [3]. Эзофагогастроскопию применяют с большой осторожностью, так как существует большой риск перфорации дивертикула, особенно при локализации в шейном отделе пищевода.

Клинический случай

Пациент С., 58 лет, направлен в клинику на оперативное лечение с жалобами на чувство инородного тела в пищеводе, дисфагию, першение в горле в течение 2 лет,

Рис. 7. Углубление туннеля.
Fig.7. Deepening the tunnel.

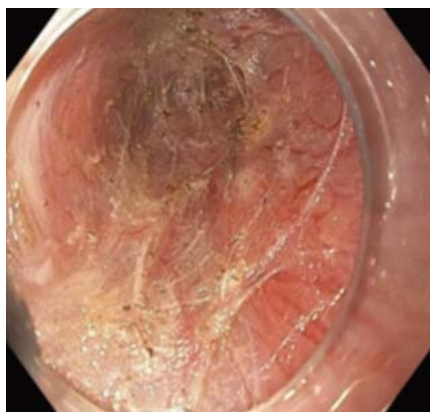


Рис. 8. Туннель сформирован.
Fig.8. Tunnel is established.

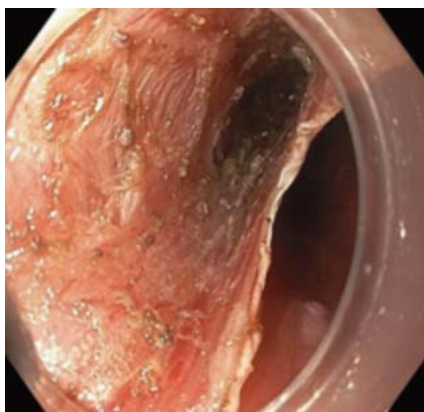


Рис. 9. Рассечение крикофарингеальной мышцы.
Fig.9. Dissection of cricopharyngeus muscle.

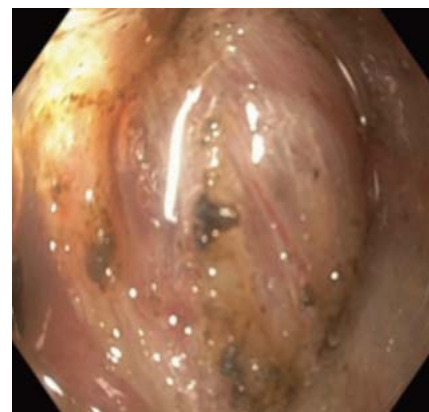


Рис. 10. Формирование второго туннеля.
Fig. 10. Creation of second tunnel.

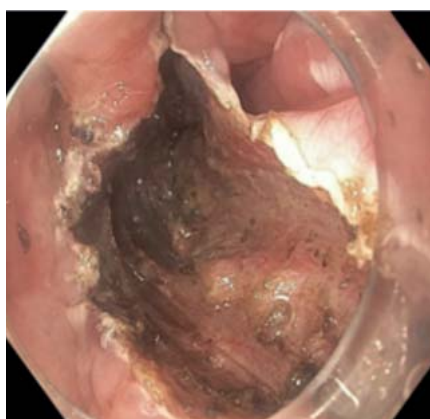
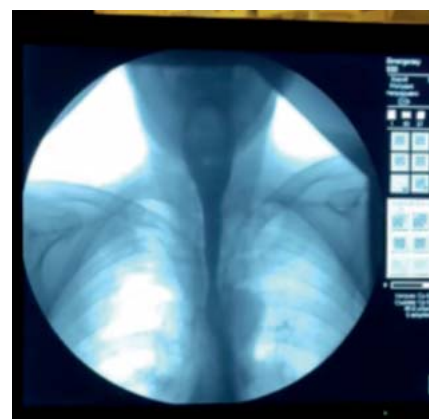


Рис. 11. Ушивание разреза клипсами.
Fig. 11. Incision closure with clips.



Рис. 12. Рентген-контроль после операции.
Fig. 12. Routine X-ray after surgery.



ночную саливацию, нарушение речи из-за гиперсаливации, похудение. В региональной клинике на амбулаторном этапе диагностирован дивертикул Ценкера на эзофагогастродуоденоскопии и рентгеноскопии (рис. 1). Пациент после дополнительного обследования госпитализирован в нашу клинику для эндоскопического лечения, запланирована эндоскопическая септикотомия методом туннельной диссекции в подслизистом слое. В настоящее время существует несколько видов эндоскопической дивертикулотомии, мы использовали туннельную методику, которая зарекомендовала себя самой успешной в плане отсутствия рецидивов [4].

Перед началом операции пациент заинтубирован с помощью бронхоскопа. Во время интраоперационной видеозофагогастродуоденоскопии на расстоянии 18 см от передних резцов слева имеется устье дивертикула овальной формы до 2,5–3,0 см, глубина 2,5 см, в просвете дивертикула остатки пищевых масс, слизистая очагово гиперемирована, эрозирована, легко ранима (рис. 2–3). Устье пищевода располагается справа от перегородки. Проведен иницирующий разрез по середине перегородки, далее по обе стороны создан туннель. Со стороны пищевода туннель углублен ниже

дна дивертикула, а со стороны просвета дивертикула туннель сформирован до дна дивертикула. Затем проведено рассечение крикофарингеальной мышцы и циркулярной мышцы пищевода на 1 см ниже дна дивертикула, также рассечена слизистая по левой стороне от перегородки до дна дивертикула. Разрез слизистой ушит клипсами. В просвет пищевода трансназально установлен назогастральный зонд. Время операции составило 120 мин.

Этапы операции представлены на рис. 4–11.

На следующий день проведена контрольная рентгеноскопия пищевода водорастворимым контрастом. На рентгеноскопии задержки контраста нет, пассаж не страдает, затеков контраста нет (рис. 12). Пациент не предъявляет жалоб, общее состояние не страдает, разрешено пить воду. В дальнейшем послеоперационный период протекал без особенностей, пациенту проводилась антибиотикотерапия в профилактических целях. На 3-и сутки после операции пациенту разрешили прием твердой пищи, на 4-е сутки после операции он был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Контрольный осмотр пациента запланирован через 6 мес после операции.

Вывод

Эндоскопическое лечение дивертикула Ценкера методом туннельной диссекции в подслизистом слое является малоинвазивной методикой и успешной альтернативой хирургического лечения. Плюсами эндоскопического лечения является отсутствие открытого доступа и послеоперационной раны кожных покровов,

ранняя реабилитация и улучшение качества жизни пациента уже в 1-е сутки, а также отсутствие рецидива дивертикула при такой методике лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ludlow A. A case of obstructed deglutition, from a preternatural dilatation of, and bag formed in, the pharynx. *Med Observations Inquiries* 1767; 3: 85–101.
2. Королёв М.П., Федотов Л.Е., Климов А.В. и др. Диагностика и лечение дивертикулов Ценкера. *Клиническая практика*. 2016; 3. [Korolev M.P., Fedotov L.E., Klimov A.V. et al. *Diagnostika i lechenie divertikulov Tsenkera. Klinicheskaja praktika*. 2016; 3 (in Russian).]
3. Голубев Д.Б. К этиологии дивертикулов пищевода (к 225-летию первого сообщения о дивертикулах пищевода). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1995; 1: 31–4. [Golubev D.B. *K etologii divertikulov pishhevoda (k 225-letiiu pervogo soobshcheniia o divertikulakh pishhevoda)*. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 1995; 1: 31–4 (in Russian).]
4. Павлов И.А., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Современные подходы к лечению пациентов с дивертикулами Ценкера (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2018; 3 (147): 27–32. [Pavlov I.A., Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. et al. *Sovremennye podkhody k lecheniiu patsientov s divertikulami Tsenkera (obzor literatury)*. *Doktor.Ru*. 2018; 3 (147): 27–32 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Батырбеков Канат Умирзакович – канд. мед. наук, зав. Центром экспертной эндоскопии ТОО «Национальный научный онкологический центр». E-mail: dr.kanat77@gmail.com

Kanat Baturbekov – Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center. E-mail: dr.kanat77@gmail.com

Зеленый Алексей Геннадьевич – зав. эндоскопическим отд-нием, Многопрофильный медицинский центр
Alexey Zelenyy – Chief of endoscopy department, Multi-profile medical center

Галиакбарова Айнуяр – центр экспертной эндоскопии ТОО «Национальный научный онкологический центр»
Ainur Galiaqbarova – Department of expert endoscopy, National Research Oncology Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

Представления о болезни у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочных желез

Л.М. Когония¹, А.С. Нелюбина^{2,3}, Е.В. Маркарова¹, Е.Е. Тунцова⁴

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Россия;

³ НОЧУ ВО «Московский институт психоанализа», Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

lali51@yandex.ru

Аннотация

Рассматриваются варианты субъективных представлений о болезни у пациенток, имеющих злокачественные и доброкачественные новообразования молочных желез. В исследовании приняли участие 100 пациенток КДЦ ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (50 пациенток, страдающих раком молочной железы II–III стадии, и 50 пациенток с диагнозом «фиброзно-кистозная мастопатия»). В результате исследования были описаны варианты субъективных концепций болезни пациенток обеих клинических групп, которые обуславливали поведение пациенток в ситуации болезни, в том числе некомплаентное поведение. Полученные результаты могут быть использованы при построении профилактических программ (первичной и вторичной профилактики).

Ключевые слова: психология больного, представления о болезни, некомплаентное поведение больного, рак молочной железы, фиброзно-кистозная мастопатия.

Для цитирования: Когония Л.М., Нелюбина А.С., Маркарова Е.В., Тунцова Е.Е. Представления о болезни у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочных желез. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 49–52. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00024

Illness concepts among patients with benign and malignant mammary tumors

Lali M. Kogoniya¹, Anna S. Nelubina^{2,3}, Ekaterina V. Markarova¹, Ekaterina E. Tuntsova⁴

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

² Russian State University for the Humanities, Moscow, Russia;

³ Moscow Institute of Psychoanalysis, Moscow, Russia;

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

lali51@yandex.ru

Abstract

The paper reports variants of subjective illness perception in patients with benign and malignant mammary tumors. The study included 100 patients followed-up in the Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI) (50 patients with stage II–III breast cancer and 50 patients with fibrocystic breast changes). The study provided data on subjective illness concept variants for patients of both groups which defined the illness behavior of patients, including the non-compliant behavior. The results obtained may be used for development of disease prevention programs (primary and secondary prevention).

Key words: patient psychology, illness concept, patient non-compliance, breast cancer, fibrocystic breast changes.

For citation: Kogoniya L.M., Nelubina A.S., Markarova E.V., Tuntsova E.E. Illness concepts among patients with benign and malignant mammary tumors. Clinical review for general practice. 2020; 3: 49–52. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00024

Актуальность работы обусловлена широкой распространенностью онкопатологии среди населения. Так, в структуре онкологических заболеваний у женщин в Российской Федерации около 40% приходится на злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом рак молочной же-

лезы (РМЖ) диагностируется у 21,1% и занимает ведущую позицию в структуре смертности (16,4%) от злокачественных заболеваний [1–3]. Злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес в возрастной группе 30–59 лет, т.е. социально активной и трудоспособной группе. Несмотря на

угрозу для жизни, часть пациенток оттягивает визит к врачу или последующий скрининг (пункцию, магнитно-резонансную томографию молочных желез), опасаясь постановки онкологического диагноза, неверно интерпретирует свои ощущения как симптомы другого заболевания или переутомления, что приводит к несвоевременному оказанию медицинской помощи.

В клинической психологии существует ряд концепций, объясняющих закономерности восприятия болезни пациентом, формирования ее концепции (как части внутренней картины болезни). В нашей работе мы опираемся на представления А. Клеймана о «нарративах болезни» – субъективных концептуализациях пациентов, которые позволяют им объяснить заболевание, передавать информацию о нем другим людям и символически контролировать происходящее с помощью «классификации и объяснения страданий» [5]. Принимая решение в ситуации болезни, пациент опирается не только на рекомендации врача, но и на собственные размышления, подкрепленные информацией, полученной из средств массовой информации, пациентских интернет-сообществ, ближнего социального окружения [4]. Понимая то, как пациент интерпретирует свои ощущения, какие причины возникновения болезни разделяет и какие способы лечения (совладания с болезнью) выбирает, можно воздействовать на этот процесс как на уровне первичной профилактики в группах риска, так и на уровне вторичной профилактики у болеющих людей, в целях предупреждения несвоевременного обращения за медицинской помощью в случае рецидива.

Целью исследования стало выявление того, какими представлениями о болезни в среднем пользуются пациентки со злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочных желез.

Методы и материалы. В исследовании приняли участие 50 пациенток с онкопатологией молочной железы II–III стадии, прошедших или проходящих в данный момент комплексное лечение (радикальная мастэктомия + химиотерапия/дистанционная гамма-терапия/+ гормонотерапия). Средний возраст пациенток – $57,5 \pm 10,5$ года.

Группу сравнения составили 50 пациенток с доброкачественными изменениями молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь, фибroadенома), средний возраст которых составил $44,2 \pm 13,4$ года.

С пациентками обеих групп проводилось развернутое часовое клиническое интервью, основой которого стали вопросы А. Клеймана: вопрос о возможных причинах болезни (с чем пациентка связывает начало заболевания), вопрос о механизмах развития болезни и способах совладания с ней, вопрос о тяжести болезни и прогнозе ее развития.

Полученные данные подвергались частотному анализу. Результаты представлены в виде таблиц. Нами был проведен анализ концепций, которые формируют пациентки в отношении причин своего заболевания, что позволило выделить следующие основные типы,

Таблица 1. Анализ концепций в отношении причин болезни у пациенток с РМЖ
Table 1. Analysis of illness cause concepts in patients with breast cancer

Генетическая теория	15%
Стрессогенная теория	30%
Гормональная теория	10%
Травматическая теория	8%
Магическая теория	5%
Не знают	25%
Прочее	7%

характерные для пациенток с РМЖ и доброкачественными изменениями.

Ведущей концепцией среди пациенток с РМЖ (табл. 1) является «стрессогенная концепция» (30% выборов): пациентки считают, что сильные эмоциональные потрясения могли быть катализаторами патологических процессов в организме, которые вызвали заболевания. Отметим, что на телесном уровне восприятия болезни эти пациентки выбирают в качестве симптомов своей болезни ощущение тревоги и депрессии, считая их угрожающими жизни. С этой точки зрения, если заболевание вызвал стресс, то ощущение тревоги и депрессии, которые считаются негативными, должны быть под запретом, иначе болезнь усугубится или вернется. Это также прослеживается в ориентации на позитивное мышление и здоровье – для пациенток характерны высказывания: «если думать, что больна, то действительно заболеешь», «у меня установка, что я здорова» и пр. Эти данные согласуются с зарубежными исследованиями, например работы L. Freeman-Gibb (2017 г.), S. Saritas и соавт. (2018 г.), H. Götze и соавт. (2019 г.). Пациентки с такой концепцией могут запрещать близким сообщать им негативные новости, стараться защититься от переживаний, принимать успокоительные препараты. Далее по частоте в выборке идет «генетическая теория» (15% выбора) – данные пациентки считают, что их заболевание обусловлено отягощенной наследственностью, приводя в пример больных родственников с онкологическими заболеваниями. Веря в «наследственность», пациентки не связывают развитие заболевания (или его рецидив) со своим образом жизни. Следующая по частоте в изучаемой выборке «гормональная теория» (10% выборов) – причина болезни видится пациентке в гормональном сбое, менопаузе, стимуляции при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Это согласуется с услышанной/прочитанной информацией о, например, эстрогензависимых опухолях. Такие пациентки ориентированы на «гормональную терапию», она согласуется с их представлениями о болезни. Эти данные согласуются с зарубежными исследованиями, например по приверженности препарату *tamoxifen* [9]. Менее распространены в выборке «травматическая теория» (8% выборов) – при ней опухоль считается результатом травматического воздействия на грудь (например, удара) и «магическая теория» (7% выборов) – болезнь как испытание для души или наказание за совершенные грехи, сильны в этой выборке

Таблица 2. Анализ концепций в отношении причин болезни у пациенток с доброкачественными изменениями МЖ
Table 2. Analysis of illness cause concepts in patients with benign breast conditions

Гормональная теория	36%
Теория возрастных изменений	8%
Проблемы при кормлении/роды	8%
Генетическая теория	12%
Травматическая теория	10%
Стрессогенная теория	18%
Прочее	8%
Воздержались	8%

представления о том, что «если суждено умереть, то все равно умрешь – с лечением или без».

Для пациенток с доброкачественными изменениями (табл. 2) доминирующей объяснительной концепцией является «гормональная» (36% выборов). То есть изменения, по мнению пациенток, вызваны гормональным сбоем, последствиями приема комбинированных оральных контрацептивов, стимуляцией при ЭКО. Что в целом согласуется с господствующим дискурсом телесности в данный момент (большую популярность набирают книги и интернет-блоги, посвященные гормональным причинам заболеваний у женщин).

Пациентки с доброкачественными изменениями молочной железы не получали никакого лечения для устранения «гормонального дисбаланса» не только лекарственными, но и даже гомеопатическими препаратами или биологически активными добавками. То есть, с одной стороны, им сообщалось, что онкологический диагноз не подтвердился, но с другой стороны, не предлагалась какая-то четкая траектория лечения, какой-то «лечебный ритуал», кроме необходимости профилактических осмотров (динамического наблюдения) в течение всей жизни. Оставаясь в ситуации ожидания, данные пациентки оставались без средств субъективного контроля болезни, что при высокой личностной тревожности приводит к обращению не только за помощью к научной медицине, но и нетрадиционным способам лечения, в том числе к самостоятельному поиску «лекарств» или «лечебных процедур».

Второй по распространенности в выборке является «стрессогенная концепция» (18% пациенток). Паци-

ентки считают, что заболевание появилось из-за того, что они испытывали сильные переживания, «нервничали», в их жизни много стресса, словом, «все болезни от нервов».

12% пациенток считают, что заболевание сформировалось под влиянием наследственности (у кого-то из родственниц была похожая проблема, либо же РМЖ).

10% придерживаются травматической теории (падение на грудь, удары по груди и т.д.), 8% считают, что это «обычные» возрастные изменения, и также 8% связывают заболевание с проблемами при кормлении или последствиями тяжелых родов.

Итак, анализ концепций позволяет проиллюстрировать смысловое отношение пациенток к своему заболеванию. Мы видим, что пациентки с онкологией в большей степени склонны считать свое заболевание последствиями сильного стресса, переживаний, а их болезнь несет в себе не только физическую угрозу, но и смысл душевного страдания. Так, описывая ощущения, связанные с болезнью, они используют не только телесные ощущения, но психические состояния и чувства (как маркеры болезни).

Для пациенток с доброкачественными изменениями молочных желез болезнь имеет смысл телесного недуга. Их гормональная теория довольно конкретна: причина болезни находится в теле и подчиняется конкретным физиологическим законам. Так, у пациенток с доброкачественными изменениями ощущения, связанные с болезнью, состоят преимущественно из конкретных телесных ощущений, локализованных в груди. То же самое касается ощущений, которые являются индикатором опасного состояния.

От субъективных представлений о болезни, объяснений происходящего зависит и то, на какую терапию готова пациентка, насколько будет привержена ей. Необходимо более тщательное исследование особенностей понимания пациентками терапии при онкологических заболеваниях, для предупреждения их некомплаентного поведения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00945.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2018. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU "NMITs radiologii", 2018. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf (in Russian).]
- Когония Л.М., Федотов А.Ю. Социологический опрос онкологических больных с целью выявления проблем в лечебном процессе. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012; 2: 42–3. https://elibrary.ru/download/elibrary_20272935_55716531.pdf [Kogoniia L.M., Fedotov A.Iu. Sotsiologicheskii opros onkologicheskikh bol'nykh s tsel'iu vyivleniia problem v lechebnom protsesse. Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny. 2012; 2: 42–3. https://elibrary.ru/download/elibrary_20272935_55716531.pdf (in Russian).]

3. Когония Л.М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в САО и СЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой). Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 3 (25): 5. https://elibrary.ru/download/elibrary_17826412_56493813.pdf [Kogoniia L.M. Analiz zbolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniiami v SAO i SZAO Moskvy (v sravnenii s Rossiei i Moskvoi). Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia. 2012; 3 (25): 5. https://elibrary.ru/download/elibrary_17826412_56493813.pdf (in Russian).]
 4. Holland J.C. *Psycho-oncology: Overview, obstacles and opportunities*. *Psycho-Oncology*. 2018; 27: 1364–76. <https://doi.org/10.1002/pon.4692>
 5. Kleinman A. *The illness narratives. Suffering, healing, and the human condition*. New York: Basic Books, 1988.
 6. Götze H, Taubenheim S, Dietz A et al. Fear of cancer recurrence across the survivorship trajectory: Results from a survey of adult long-term cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2019; 1–9. DOI: 10.1002/pon.5188
 7. Saritas SC, Özdemir A. Identification of the correlation between illness perception and anxiety level in cancer patients. *Perspect Psychiatr Care* 2018; 54: 380–5. DOI: 10.1111/ppc.12265
 8. Freeman-Gibb LA, Janz NK, Katapodi MC et al. The relationship between illness representations, risk perception and fear of cancer recurrence in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2017; 26: 1270–7. DOI: 10.1002/pon.4143
 9. Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Hughes LD. Understanding tamoxifen adherence in women with breast cancer: A qualitative study. *Br J Health Psychol* 2017; 22: 978–97. DOI: 10.1111/bjhp.12266
-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Когония Лали Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: lali51@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3326-4961

Lali M. Kogoniya – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: lali51@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3326-4961

Нелубина Анна Сергеевна – канд. психол. наук, и.о. зав. кафедрой нейро- и патопсихологии, ФГБОУ ВО РГТУ, доц. кафедры нейро- и патопсихологии взрослых НОЧУ ВО МИП. E-mail: nelubina-anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6449-8811

Anna S. Nelubina – Cand. Sci. (Psychol.), Russian State University for the Humanities; Assoc. Prof., Moscow Institute of Psychoanalysis. E-mail: nelubina-anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6449-8811

Маркарова Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, врач-онколог, КДЦ ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: katemarkarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-566X

Ekaterina V. Markarova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: katemarkarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-566X

Тунцова Екатерина Евгеньевна – выпускница факультета клинической психологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kudrytyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8811-7614

Ekaterina E. Tuntsova – Graduate, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kudrytyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8811-7614

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.12.2020

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов².

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ПП-000716) от 28.09.2017. 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007:3(6) 1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Гогония Л.М., Королева И.А., Семилгазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Экоэкономические опухли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ[®]. Регистрационный номер: ПП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 28.09.2017). **Торговое название препарата:** Оницит[®]. **Международное непатентованное название:** палонсетрон (palonosetron).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд в дозе 0,25 мг за 30 минут до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. **Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет,** при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца.

СОСТОРОЖНОСТЬ. Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{макс}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов по всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). **Пациенты с почечной недостаточностью:** коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществлялся гемодиализ. **Пациенты с печеночной недостаточностью:** коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. **Пациенты пожилого возраста:** коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. **Грудное вскармливание.** Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** **Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых.** Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд в дозе 0,25 мг за 30 минут до предотвращения тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. **Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции (от > 1/100 до < 1/10):** головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%, диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции (от > 1/1000 до < 1/100):** со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство слабости, диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия; со стороны кожи и подкожных тканей: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, укачивание, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, нарушение метаболизма; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции (< 1/10000):** со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический/анафилоидный шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной), 402 пациента получили однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], но одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детского возраста, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции (от > 1/100 до < 1/100):** со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции (от > 1/1000 до < 1/100):** со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов слуха и зрения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, диспепсия; со стороны кожи и подкожных тканей: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловыраженном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP206, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метопролол:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метопрололом, который является ингибитором изофермента CYP206. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP206:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP206), и амидоароном, цефексоксином, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуоксетином, пароксетином, пароксетинем, хинидином, хинидинем, ранитидином, ритонавином, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP206). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, citarabin, доксорубин, митомицин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэдреналина повышает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мкг выявлены два случая развития запора с опорождением, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследованных дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). **Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc** было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлиненным интервалом QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, с застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию. Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотониновым синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-ONI-04-2020-v03-print. Дата обновления: 21.07.2020

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

Главная тема: COVID-19

Новейшая информация о COVID-19: обзор

Jakhmola S, Indari O, Kashyap D, Varshney N, Rani A, Sonkar C, Baral B, Chatterjee S, Das A, Kumar R, Jha HC. Recent updates on COVID-19: A holistic review. Heliyon 2020 Dec; 6 (12): 05706. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05706. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33324769; PMCID: PMC7729279.

Коронавирусы – это крупные РНК-содержащие вирусы с положительной цепью, на оболочке которых присутствуют пепломеры в форме шипообразных выростов. Штаммы вирусов семейства *Coronaviridae*, которые поражают различные виды животных, принято считать причиной нескольких вспышек заболеваний, в том числе эпидемий SARS и MERS. COVID-19 – одна из недавних вспышек заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, впервые идентифицированным в г. Ухань в Китае. ВОЗ признала вспышку COVID-19 пандемией 11 марта 2020 г. В настоящем обзоре рассмотрены различные аспекты заболевания – от происхождения, путей передачи и мутаций вируса до патофизиологических изменений в организме хозяина и доступных способов диагностики и лечения заболевания. Особое внимание уделено зоонозному происхождению SARS-CoV-2, нуклеотидная последовательность которого на 96,2% совпадает с последовательностью коронавируса летучих мышей. Следует отметить, что во всем мире зарегистрировано несколько мутаций спайкового белка SARS-CoV-2, нуклеокапсидного белка, PL_g и ORF3a. Указанные мутации могут влиять на связывание белка с рецептором, слияние вируса с клеткой хозяина, а также репликацию вируса и сборку вирусных частиц. Это значит, что изучение этих мутаций может помочь в исследовании вирулентности вируса и при разработке способов лечения заболевания. Кроме того, усиленный иммунный ответ на COVID-19 может стать причиной летального исхода. Артериальная гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания – это сопутствующие заболевания, в значительной степени связанные с инфицированием SARS-CoV-2. В настоящем обзоре представлено обсуждение указанных аспектов, в том числе влияния различных сопутствующих заболеваний на исход COVID-19. Следует отметить, что отсутствие специфических препаратов вынуждает врачей-клиницистов прибегать к использованию таких препаратов как ремдесивир, хлорохин и т.д. Сейчас для диагностики

COVID-19 применяют ОТ-ПЦР, компьютерную томографию, серологическое тестирование и т.д. Чтобы предоставить информацию научному сообществу и ускорить исследования, мы представили обзор указанных аспектов.

Повторное заражение медицинского работника SARS-CoV-2 во время нозокомиальной вспышки в Бельгии несмотря на наличие нейтрализующих антител

Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, Mariën J, Bartholomeeusen K, Dirinck E, Vandamme S, Jansens H, Ariën KK. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. Clin Infect Dis 2020 Dec 14: ciaa1850. DOI: 10.1093/cid/ciaa1850. Epub ahead of print. PMID: 33315049.

Актуальность. Пока неясно, останется ли повторное инфицирование SARS-CoV-2 редким явлением, встречающимся только у лиц, не способных выработать эффективный иммунный ответ, или оно будет возникать чаще при ослаблении гуморального иммунитета после первичного инфицирования.

Методы. Случаи повторного инфицирования трех пациентов и двух медицинских работников были зафиксированы во время нозокомиальной вспышки в Бельгии. Чтобы убедиться, что это повторное инфицирование, а не персистирующая инфекция, провели полногеномное секвенирование материала из ротоглотки всех пациентов, в том числе отобранного во время первого эпизода. Был проведен количественный анализ IgA, IgM, IgG и ответа нейтрализующих антител в сыворотке всех инфицированных, во всех случаях повторного инфицирования была измерена инфекционность присутствующего в мазках вируса.

Результаты. Повторное инфицирование было подтверждено у молодого иммунокомпетентного медицинского работника – вирусные геномы, выделенные во время первого и второго эпизодов, принадлежали к различным кладам SARS-CoV-2. Повторное заболевание возникло через 185 дней после первого, несмотря на выработку эффективного гуморального иммунного ответа. При этом второй эпизод протекал легче и характеризовался быстрым ростом уровня IgG и нейтрализующих антител в сыворотке. Отследить контакты и

изучить вирус в культуре не удалось, однако было установлено, что медицинскому работнику удалось заразить трех пациентов. Исследование ее назофарингеальных мазков позволило получить доказательства репликации вируса, но не наличия нейтрализующих антител.

Выводы. Данный случай ставит под сомнение возможность формирования длительного защитного иммунитета к SARS-CoV-2 после первичного инфицирования.

Онкология

Ожирение определяет метаболизм микросреды опухоли, подавляя противоопухолевый иммунитет

Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, Catozzi A, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell* 2020 Dec 7; S0092-8674 (20) 31526–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.009. Epub ahead of print. PMID: 33301708.

Ожирение – один из основных факторов риска развития онкологических заболеваний, однако влияние системных метаболических нарушений на микросреду опухоли и противоопухолевый иммунитет не изучено. В настоящей работе показано, как вызванное диетой с высоким содержанием жиров ожирение приводит к нарушению функции Т-лимфоцитов CD8+ в микросреде опухоли у мышей, способствуя росту опухоли. Мы находимся в процессе создания атласа клеточного метаболизма микросреды опухоли с разрешением до одной клетки, в котором показано, как микросреда опухоли

меняется при вызванном неправильной диетой ожирении. Было установлено, что опухоль и Т-лимфоциты CD8+ по-разному адаптируются к ожирению. При употреблении продуктов с высоким содержанием жиров опухолевые клетки, в отличие от инфильтрирующих опухоли Т-лимфоцитов CD8+, начинают усиленно поглощать жиры. Такие адаптации приводят к изменениям процессов расщепления жирных кислот в клетках организма, потребляющего продукты с высоким содержанием жиров, нарушая процесс инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и функцию Т-лимфоцитов CD8+. Блокировка метаболического репрограммирования опухолевых клеток у мышей с ожирением позволяет улучшить противоопухолевый иммунитет. Анализ злокачественных опухолей человека выявил аналогичные изменения транскрипции маркеров Т-лимфоцитов CD8+, что говорит о возможности применения различных воздействий на метаболизм для повышения эффективности иммунотерапии онкологических заболеваний.

Неврология

Ведение пациентов с острым ишемическим инсультом

Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ* 2020 Feb 13; 368: I6983. DOI: 10.1136/bmj.I6983. PMID: 32054610.

Инсульт является одной из ведущих причин длительной инвалидности в развитых странах и одной из главных причин смертности во всем мире. В последнее десятилетие удалось достичь значительных успехов в разработке методов диагностики и лечения заболевания, позволяющих минимизировать последствия острого ишемического инсульта. Ключевым моментом в оказании помощи при инсульте является быстрая идентификация пациентов с инсультом и их распределение в позволяющие получить соответствующее лечение медицинские учреждения в кратчайшие сроки. Настоящая работа представляет собой обзор данных по догоспитальной и неотложной помощи при инсульте, в том числе по применению протоколов оказания неотлож-

ной медицинской помощи при идентификации пациентов с инсультом, по проведению внутривенного тромболизиса при остром ишемическом инсульте с указанием критериев приемлемости и «терапевтического окна», а также по применению современных методов нейровизуализации с автоматической интерпретацией для идентификации пациентов с обширными поврежденными риску областями мозга без обширных инфарктов, которым показана эндоваскулярная тромбэктомия в пределах «терапевтического окна». В работе также приведен обзор протоколов управления физиологическими показателями пациента с целью минимизировать объем инфаркта, а также обновленных рекомендаций по вторичной профилактике заболевания, в том числе по применению краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии для предупреждения повторного инсульта в период высокого риска. В заключение в работе приведено обсуждение новых методов лечения и направлений дальнейших исследований

Кардиология

Гендерные особенности артериальной гипертензии

Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2020 Feb; 13 (1): 47–54. DOI: 10.1007/s12265-019-09888-z. Epub 2019 May 1. PMID: 31044374.

Артериальная гипертензия представляет собой ведущий фактор риска заболеваемости и смертности во всем мире, оставаясь основной предотвратимой причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Гендерные различия в факторах риска, осведомленности, лечении и контроле артериальной гипертензии у человека хорошо изучены. Эпидемиология и клинические проявления артериальной гипертензии у мужчин и женщин значительно различаются. Кроме того, с гендерными различиями связаны некоторые специфические формы артериальной гипертензии, такие как артери-

альная гипертензия в постменопаузальном периоде, синдром «белого халата», скрытая артериальная гипертензия и гипертензивные состояния при беременности. Гендерные различия влияют на распространенность и проявления артериальной гипертензии и прегипертензии, однако при условии приема антигипертензивных препаратов мужчины и женщины добиваются одинакового уровня контроля над течением заболевания. Следует отметить, что половые различия в контроле артериального давления могут быть обусловлены различным влиянием ангиотензинпревращающего фермента 2 / сигнального пути апелина, половых гормонов, эндотелина-1 и симпатической активности. Настоящая работа представляет собой обзор гендерных различий в клинических проявлениях и механизмах развития артериальной гипертензии.

Пульмонология

Первичная профилактика бронхиальной астмы: от факторов риска и защитных факторов к профилактическим стратегиям

von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020. Sep 19; 396 (10254): 854–866. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32910907.

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, которое часто возникает в детском возрасте. Свой вклад в развитие заболевания вносят генетические факторы и факторы окружающей среды, а также формирование aberrантных иммунных реакций в раннем возрасте. Указанные факторы по-разному проявляют себя в зависимости от времени и географического региона. В рамках эпидемиологических исследований была предпринята попытка тщательно изучить факторы окружающей среды и на основании полученных данных разработать стратегии профилактики заболевания. Некоторые подходы к лечению пациентов с бронхиальной астмой оказались успешными (например, отказ от курения, программа Finnish Asthma Programme). Многообещающим представляется способ первичной профилактики хрипов у детей дошкольного возраста (0–5 лет) путем назначения беременным витамина D и/или рыбьего жира. Некоторые новейшие способы профилактики бронхиальной астмы основаны на применении жестких воздействий с использованием присутствующих в окружающей среде микроорганизмов, характерных для традиционного сельского образа жизни. Доклинические исследования различных бактериальных лизатов, бактериаль-

ных метаболитов и пищевых веществ, а также соединений, выделяемых гельминтами, дали обнадеживающие результаты, которые говорят о возможности их внедрения в клиническую практику. Принимая во внимание бремя, создаваемое бронхиальной астмой на социальном и индивидуальном уровне, следует отметить острую необходимость в разработке новых стратегий борьбы с болезнью.

Гетерогенность воспаления при аспири-индуцированном респираторном заболевании

Scott W, Cahill KN, Milne GL et al. Inflammatory Heterogeneity in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020. Nov 12: S0091-6749(20)31584-0. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.001

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ) – это отдельный подтип хронического полипозного риносинусита. Несмотря на то что его часто связывают с воспалением 2-го типа, литературные данные о роли воспалительных цитокинов и липидных медиаторов при АИРЗ противоречивы.

Цель. Выявить особенности воспалительного процесса в верхних дыхательных путях при хроническом полипозном риносинусите и АИРЗ, а также определить возможность существования эндотипов АИРЗ.

Методы. Было проведено измерение уровней семи связанных с воспалением 1, 2 и 3-го типа цитокинов, а также уровней 21 липидного медиатора в назальном секрете 109 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, 30 пациентов с АОРД и 64 пациентов контрольной группы без хронического риносинусита.

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Леркамен® 10 и Леркамен® 20. Регистрационный номер: ЛСР-007057/09-301219 от 30.12.2019 г., ЛСР-006976/08-150120 от 15.01.2020 г. **МНН:** лерканидипин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** артериальная гипертензия II степени у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение одного месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение препарата Леркамен® с мощными ингибиторами СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропандомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом и грейпфрутовым соком. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без электрокардио стимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СYP3A4, мидозоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность; пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** внутрь по 10 мг 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг. Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через две недели после начала приема препарата. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями во время проведения контролируемых клинических исследований были следующие: головная боль, головокружение, периферические отеки, тахикардия, сердцебиение и «приливы крови» к лицу, которые встречались менее чем у 1% пациентов. Приблизительно у 1,8% пациентов, получавших лечение, наблюдались нежелательные реакции. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-301219 от 30.12.2019 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-150120 от 15.01.2020 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо. Регистрационный номер: ЛП №001184 **МНН:** Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе – в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропандомицин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность; ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопурином, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами СYP3A4 (например, феноитон, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкальциемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактикоидные реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактикоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать препарат следует утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность (ангионевротический отек); Нарушения общего характера: астения, усталость. Результаты обследований: гиперкальциемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо: ЛП №001184 от 11.11.2011 в внесенных изменениях от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco J.L., Herranz I., Navarro-Gid J., Raulojo L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypsa study. Blood Pressure, 2002; 11:95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006; 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMG study. Br J Card, 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU_Lerc_3_2020_V.1_Print. Дата последнего утверждения/пересмотра 03.2020

По лицензии Recordati
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

С помощью иерархического кластерного анализа были определены межгрупповые различия в уровне медиаторов воспаления и характер воспаления у пациентов с АИРЗ.

Результаты. В отличие от хронического полипозного риносинусита для АИРЗ характерно значительное повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-5, ИЛ-6, ИЛ-13 и интерферона γ (ИФН- γ), однако в группе пациентов наблюдалась значительная гетерогенность. Иерархический кластерный анализ позволил выделить три эндотипа АИРЗ, характеризующиеся: 1) низкой воспалительной активностью, 2) высоким уровнем цитокинов 2-го типа и 3) сравнительно низким уровнем цитокинов 2-го типа при высоком уровне цитокинов 1 и 3-го типов.

Некоторые липидные медиаторы были связаны с астмой и тяжестью заболевания околоносовых пазух, однако липидные медиаторы показали меньшую вариабельность, чем цитокины.

Выводы. Выявлена связь между АИРЗ и повышенным уровнем цитокинов 2-го типа (ИЛ-5 и ИЛ-13) и 1-го типа (ИФН- γ). У пациентов с АИРЗ наблюдалась гетерогенность воспаления, что говорит в пользу существования эндотипов заболевания. Необходимо дальнейшее исследование вариабельности репертуара антител при АИРЗ, поскольку она может быть использована для прогнозирования ответа на биологические препараты, применяемые для лечения воспаления 2-го типа.

Психическое здоровье/наркология

Биполярные расстройства

McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblatt JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB. Bipolar disorders. *Lancet* 2020. Dec 5; 396 (10265): 1841–1856. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0. PMID: 33278937.

Биполярные расстройства – это группа тяжелых хронических психических расстройств, в которую входят биполярное расстройство I типа, характеризующееся наличием маниакального эпизода, и биполярное расстройство II типа, характеризующееся наличием гипоманиакального эпизода и эпизода глубокой депрессии. Биполярные расстройства значительно ухудшают психосоциальное функционирование и могут сокращать продолжительность жизни на 10–20 лет. Такой разрыв в показателях смертности между больными с биполярным расстройством и общей популяцией в основном обусловлен избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и в результате самоубийств. Биполярным расстройствам свойственна высокая наследуемость (около 70%). Генетический риск развития биполярного расстройства связан с теми же аллелями, что и риск развития других психических и соматических заболеваний. Биполярное расстройство I типа генетически в большей степени ассоциировано с шизофренией, чем биполярное расстройство II типа, которое в большей степени ассоциировано с большим депрессивным расстройством. Хотя механизмы развития биполярных расстройств неизвестны, установлена связь таких расстройств с нарушениями нейронально-глиальной пластичности, моноаминергической сигнализации, гомеостаза при воспалительных процессах, клеточного метаболизма и функции митохондрий. Преобладание среди больных с биполярными расстройствами лиц, в детстве подвергавшихся жестокому обращению, и существование более сложных форм биполярного расстройства (например, связанных с суицидальными идеями) дают основание говорить о влиянии неблаго-

приятных факторов окружающей среды на проявления биполярного расстройства. Хотя биполярное расстройство I типа характеризуется наличием маниакального эпизода, при длительном течении заболевания доминируют депрессивные эпизоды и симптомы, которые вносят непропорционально большой вклад в заболеваемость и смертность. Стабилизирующие настроение препараты лития – это «золотой стандарт» лечения пациентов с биполярными расстройствами, они обладают антиманиакальным, антидепрессантным и антисуицидальным эффектом. Хотя антипсихотические препараты эффективны в лечении мании, была доказана эффективность некоторых антипсихотических препаратов при применении во время депрессивных эпизодов. Дивалпрокс и карбамазепин эффективны при острой мании, а ламотриджин является эффективным препаратом для лечения и профилактики депрессивных эпизодов. Несмотря на недостаточную убедительность доказательств их краткосрочной и долгосрочной эффективности, при биполярных расстройствах часто назначают антидепрессанты. При этом назначение антидепрессантов при биполярном расстройстве во многих случаях приводит к дестабилизации настроения, особенно при использовании антидепрессанта в качестве поддерживающей терапии. К сожалению, эффективная фармакотерапия биполярного расстройства доступна не всем, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Установлено, что лечение сопутствующих заболеваний, как соматических, так и психических, внедрение психосоциальной терапии и вовлечение в процесс лечения лиц, осуществляющих уход за пациентами, способствуют улучшению состояния здоровья пациентов с биполярными расстройствами. Цель настоящего Семинара, предназначенного в первую очередь для врачей первичного звена, состоит в том, чтобы представить обзор диагностических, патогенетических и лечебных аспектов биполярных расстройств. Для этого мы проанализировали и обобщили имеющиеся данные об эпидемиологии, патогенезе, выявлении и лечении биполярных расстройств.

ТРИТТИКО

Больше чем антидепрессант

- ☀ Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии¹
- ☀ Противотревожный эффект с первых дней лечения²
- ☀ Восстановление архитектуры сна³
- ☀ Позитивное влияние на сексуальную функцию у мужчин и женщин⁴
- ☀ Благоприятный профиль переносимости⁵



ООО «Анджелини Фарма Рус»
Москва, 123001,
Трехпрудный переулоч, дом 9, стр. 2
Тел: +7 495 933 3950
Факс: +7 495 933 3951
www.angelini.it

1. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1139-46. 2. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Nov;50(11):884-95. 3. Van Bommel, A. L., Havermans, R. G., van Diest, R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992, 107:569-574. 4. Stryker R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Mar-Apr; 32 (2): 82-4. 5. Miljevic CD, Lečić-Toševski D Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016 Sep;20(3):133-40.

РУ: П N015703/01

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. С полной инструкцией можно ознакомиться на сайте www.girls.rosminzdrav.ru

Интерактивное интернет-издание для врачей, интернистов и смежных специалистов. Мы расскажем Вам о пациенте, лечении и приведем клинические примеры. Мы дадим Вам материалы для пациентов, которыми можно просто поделиться в 1 клик, не тратя время приема на рассказы о диете, гимнастике и многом другом.

PDF статьи

Рубрика ТЕРАПИИ

Новый источник угрозы – COVID-19

МКБ 10

В начале декабря 2019 года на территории провинции Гуандун, провинция Юньнань в северном Китае были зарегистрированы случаи болезни, вызванной SARS-CoV-2. Вспышка заболевания началась в городе Ухань в провинции Хубэй и распространилась по территории Китая и других стран. Вспышка заболевания началась в городе Ухань в провинции Хубэй и распространилась по территории Китая и других стран.

Клинический пример: Пневмококковая пневмония

Пациент М. Пол, 65 лет. Возраст 70 лет. Жалобы: кашель с зеленой мокротой, боли в мышцах, слабость, головная боль, повышение температуры тела до 38,5°C, одышка. Симптомы появились 3 дня назад.

Значения лабораторных данных:

Гемоглобин 11,0 г/л (норма 13,0-16,0), гематокрит 33,0% (норма 37-47), лейкоциты 14,0 тыс./л (норма 4,0-10,0), нейтрофилы 82% (норма 40-70), лимфоциты 12% (норма 20-40), моноциты 4% (норма 2-10), эритроциты 3,8 тыс./л (норма 4,0-10,0), тромбоциты 180 тыс./л (норма 150-400).

Поделиться с коллегами

- Избранное
- ВКонтакте
- Facebook
- Одноклассники
- Я.Мессенджер
- Telegram
- Twitter
- Viber
- WhatsApp

СВЕЖИЙ НОМЕР АРХИВ НОВОСТИ МУЛЬТИМЕДИА

СВЕЖИЙ НОМЕР 1/2020

ТЕРАПИЯ

COVID-19 - новый источник угрозы

МКБ 10

Пневмония без уточнения возбудителя (J18)

Исключены:

- Пневмония без уточнения возбудителя (J18)
- Бронхопневмония неуточненная (J18.1)
- Долгая пневмония неуточненная (J18.2)
- Гипостатическая пневмония неуточненная (J18.8)
- Другая пневмония, возбудитель не уточнен (J18.9)

ТЕРАПИЯ

ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ МКБ 10

« Пневмония без уточнения возбудителя (J18) »
 « Бронхопневмония неуточненная (J18.1) »
 « Долгая пневмония неуточненная (J18.2) »
 « Гипостатическая пневмония неуточненная (J18.8) »
 « Другая пневмония, возбудитель не уточнен (J18.9) »

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, СПРОВОЦИРОВАННЫЙ КОРДАРОНОМ

В мире в структуре больных, госпитализируемых в стационары с заболеваниями печени, 2-5% - это пациенты с лекарственно-индуцированным холестазом, а 10% - с лекарственным гепатитом [1]. Согласно статистике зарубежных авторов, частота ЛПП составляет 1-19 случаев на 100 тыс. человек в год [2]. В 2-5% случаев ЛПП служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, они составляют около 10% всех случаев острого гепатита [3-5].

Johns Hopkins

интерактивная карта распространности COVID-19

Вебинары

в прямом эфире и в записи

Игры

для врачей

«Медицина и литература»: какими недугами страдали герои книг?

Материалы

для пациентов