

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Поражения кожных покровов
у медицинского персонала «красной
зоны»

Случаи кетоацидоза на фоне приема
сахароснижающих препаратов

Острый коронарный синдром
и мезентериальная ишемия

Остеоартрит и метаболический
синдром

Проблема недержания мочи
сквозь призму коморбидности

Повышение эффективности
и безопасности традиционной
терапии дорсалгий



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

Издатель ММА «МедиаМедика»
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

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

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: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Каталог «Почта России» ПН172.

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Авторы, присылающие статьи для публикации, 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. 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

COVID-19

Клинический случай

Поражения кожных покровов у медицинского
персонала «красной зоны». Случаи из практики
Е.В. Задюнченко, Д.Е. Ключникова,
И.В. Звездина

6

COVID-19

Clinical Case

Skin lesions of frontline health care workers.
Clinical cases
E.V. Zadionchenko, D.E. Klyuchnikova,
I.V. Zvezdina

6

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Проблема недержания мочи сквозь призму
коморбидности
Д.И. Трухан, Ю.С. Чуянова, Д.Г. Макушин

11

INTERNAL DISEASES

Review

The problem of urinary incontinence through
the prism of comorbidity
D.I. Trukhan, Y.S. Chuyanov, D.G. Makushin

11

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Случаи кетоацидоза на фоне приема
сахароснижающих препаратов из группы
ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера
у пациентов с сахарным диабетом
Д.Ш. Авзалетдинова, И.З. Хабибуллина,
О.Ю. Ибрагимова, Т.В. Моругова

24

ENDOCRINOLOGY

Clinical Case

The clinical cases of ketoacidosis in patients
with 2 type diabetes treated with inhibitors
of sodium-glucose co-transporter
D.Sh. Avzaletdinova, I.Z. Khabibulluna,
O.Y. Ibragimova, T.V. Morugova

24

КАРДИОЛОГИЯ

Клинический случай

Острый коронарный синдром и мезентериальная
ишемия, ассоциированные с фибрилляцией
предсердий. Успешное эндоваскулярное лечение.
Клиническое наблюдение
Н.В. Дятлов, Н.В. Мухина, Т.Р. Абрамян,
И.С. Комарова

33

CARDIOLOGY

Clinical Case

Acute coronary syndrome and mesenteric
ischemia associated with atrial fibrillation.
Successful endovascular intervention.
Case study
N.V. Dyatlov, N.V. Mukhina, T.R. Abramyan,
I.S. Komarova

33

РЕВМАТОЛОГИЯ

Обзор

Остеоартрит и метаболический синдром:
взгляд на фенотипический подход
М.А. Громова, О.А. Кисляк,
А.В. Стародубова, Ю.В. Лискова,
П.А. Келехсаев

37

RHEUMATOLOGY

Review

Osteoarthritis and metabolic syndrome:
a look at the phenotypical approach
M.A. Gromova, O.A. Kislyak,
A.V. Starodubova, Y.V. Liskova,
P.A. Kelekhshae

37

НЕВРОЛОГИЯ

Оригинальное исследование

Использование комбинированных препаратов
как возможность повышения эффективности
и безопасности традиционной терапии боли
в спине
В.В. Ковальчук

44

NEUROLOGY

Original article

Fixed combination drug therapy
as an opportunity to improve the efficacy
and safety of the conventional
back pain treatment
V.V. Kovalchuk

44

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Материалы конференций

Носовое дыхание как необходимая часть
общего здоровья (обзор конференции)
Редакционный материал

50

OTORHINOLARYNGOLOGY

Conference Proceedings

Nasal breathing as an essential component
of overall health (conference overview)
Editorial article

50

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Пациентка 60 лет с жалобами на слабость,
боли в спине, синяки на коже
Л.И. Дворецкий

53

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Female patient aged 60 complaining
of fatigue, back pain, bruises under the skin
L.I. Dvoretzky

53

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

55

MED-LIBRARY

Relevant articles published in the specialized
foreign journals

55

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

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана»
(Нур-Султан, Казахстан)

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, Россия)

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)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, Московский научно-практический центр дерматовенерологии
и косметологии Департамента здравоохранения
г. Москвы (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (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

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО
(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)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

Зырянов Сергей Кенсаринич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Федорова Наталья 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)

Свистушкин 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 РУДН (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., ФГБУ «ГВКГ им. 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

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

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

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Nur-Sultan, Kazakhstan)

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergrits,
D. Sci. (Med.), Prof., multidisciplinary clinic «Into-Sana» (Odessa, Ukraine)

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

Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University Ministry of Health of Russia
(Kemerovo, Russia)

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)

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical center of dermatovenerology
and cosmetology (Moscow, Russia)

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

CARDIOLOGY

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

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

Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(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)

Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State 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 AND NEUROSURGERY

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

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

Pavel R. Kamchatnov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

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

Maksim V. Zamergrad,
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., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry
(Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's 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

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)

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

UROLOGY

Vladimir V. Borisov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian of society urology (Moscow, Russia)

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

Поражения кожных покровов у медицинского персонала «красной зоны». Случаи из практики

Е.В. Задюонченко, Д.Е. Ключникова, И.В. Звездина

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

z777kat@inbox.ru

Аннотация

Появление новых мутаций коронавирусной инфекции приводит к удлинению эпидемического режима и обуславливает необходимость использования защитных средств, а также постоянной работы отделений «красной зоны». Пролонгированный режим эпидемиологического контроля, работа в средствах индивидуальной защиты и постоянная обработка кожи обеззараживающими средствами приводят к психоэмоциональному и физическому истощению медицинских работников, а также к непрерывному воздействию травмирующих, сенсибилизирующих факторов. Дерматозы, впервые проявившиеся в начале эпидемии и на ранних этапах работы в жестких условиях, стали приобретать хронический характер. Появилось больше информации о новых вариантах профессионального поражения кожи у медперсонала. В статье описываются клинические случаи поражения кожи у работников «красной зоны».

Ключевые слова: «красная зона», профессиональные дерматозы, контактный аллергический дерматит, маск-акне, экзема.

Для цитирования: Задюонченко Е.В., Ключникова Д.Е., Звездина И.В. Поражения кожных покровов у врачей «красной зоны». Случаи из практики. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 6–10. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00102

Skin lesions of frontline health care workers. Clinical cases

Ekaterina V. Zadionchenko, Dina E. Klyuchnikova, Irina V. Zvezdina

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

z777kat@inbox.ru

Abstract

The appearance of new mutations of coronavirus infection leads to an extension of the epidemic regime and makes it necessary to use protective equipment, as well as the constant work of the Red zone departments. Long-term regime of epidontrol, work in PPE and constant skin treatment with disinfectants leads to psychoemotional and physical exhaustion of medical workers, as well as to continuous exposure to traumatic, sensitizing factors. Dermatoses, which first appeared at the beginning of the epidemic and at the early stages of work in harsh conditions, began to acquire a chronic character. There is more information about new types of professional skin lesions among the frontline health care workers. The article describes clinical cases of skin lesions in workers of the Red zone.

Key words: red zone, professional dermatoses, contacts allergic dermatitis, mask acne, eczema, maskne.

For citation: Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E., Zvezdina I.V. Skin lesions of frontline health care workers. Clinical cases. Clinical review for general practice. 2021; 9: 6–10. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00102

Введение

Профессиональные дерматозы занимают значительный раздел в дерматовенерологии. Привычными для этого пула заболеваний являются работники металлургических, химических предприятий, специальности, связанные с лакокрасочными изделиями и использованием детергентов и антисептиков [1]. Медработники всегда были в зоне риска из-за частого контакта с мощными моющими средствами, антисептиками и перчатками [2].

В настоящее время из-за пандемии COVID-19 медицинский персонал стал занимать лидирующие позиции по распространенности профессиональных поражений кожи [3]. Из-за тяжелых условий труда с короткими периодами отдыха, гипертермии, ношения плотной и неудобной защитной одежды, а также частого использования антисептических обрабатывающих средств происходят мацерация эпидермиса, изменение pH и бактериального пейзажа кожных покровов, что снижает их

защитные свойства. Нарушение барьерной функции приводит к быстрому поступлению различных аллергенов как промышленного, так и инфекционного характера и развитию острого и хронического воспалительного процесса, формирующего порочный круг повреждения эпидермо-дермальных структур [4]. Несмотря на безусловную необходимость использования защитных и обеззараживающих мероприятий, приходится констатировать их существенное патогенное действие. По данным отечественных и зарубежных литературных источников, за последние 2 года среди профессиональных патологий кожи у лиц, работающих в «красной зоне», наиболее часто выявляются контактный простой и аллергический дерматиты, обострение хронических аллергических заболеваний кожи (атопический дерматит, крапивница). Длительная гипоксия тканей, гипертермия кожных покровов, пот и трение разрыхляют верхние слои эпидермиса, что является благоприятным субстратом для развития инфекционно-аллер-

гических заболеваний кожи. По данным исследования [5], подавляющее большинство медперсонала (96,9%) указывало на продолжительность контакта со средствами индивидуальной защиты (СИЗ) 6 ч и более. Поэтому наряду с чисто аллергическими контактными дерматозами чаще стали встречаться такие патологии, как маск-акне, себорейный дерматит, розацеа, грибковые поражения лица [6, 7].

Представляем несколько историй пациентов-медиков, столкнувшихся с дерматологическими проблемами, работая в «красной» COVID-зоне.

Клинический случай 1

Пациентка М., 24 года. Диагноз: атопический дерматит в стадии обострения (рис. 1). Объективно: наиболее яркие высыпания в виде лихенизации и инфильтрации, шелушения локализуются в периоральной области. На коже туловища высыпания были представлены в большей степени в локтевых и подколенных сгибах.

Анамнез. Работала младшим медперсоналом «красной» зоны в течение 3 мес. Обратилась с жалобами на высыпания в области лица, губ, сопровождающиеся мучительным зудом. С детского возраста страдала высыпаниями, характерными для атопического дерматита, однако последние 10 лет заболевание находится в стадии ремиссии. Связывает обострение процесса с ношением СИЗ, маски-респиратора, визора, чрезмерной потливостью, стрессом и недосыпанием. Пыталась справиться с недугом самостоятельно, используя топические глюкокортикостероиды (ТГКС), антигистаминные препараты, с временным и незначительным эффектом. Через 2 мес была вынуждена отказаться от работы в связи с резким ухудшением самочувствия. По нашей рекомендации госпитализирована в дневной стационар, где получила массивную десенсибилизирующую антигистаминную терапию, ТГКС и эмоленты; прошла курс физиотерапии (электросон и индуктотер-

Рис. 1. Атопический дерматит в стадии обострения. В периоральной области локализуются высыпания в виде лихенизации и инфильтрации, шелушения.
Fig. 1. Acute stage of atopic dermatitis. Rashes in the form of lichenification and infiltration, desquamation in the perioral region.



мию надпочечников). Выписалась со значительным улучшением. Однако продолжить работу не смогла из-за вновь возникшего обострения через 2 нед после возвращения на работу.

Клинический случай 2

Пациент Г., 47 лет. Диагноз: контактный аллергический дерматит (рис. 2).

Объективно: на коже кистей патологический очаг представлен глубокими болезненными трещинами и крупнопластинчатым шелушением, на фоне умеренной эритемы.

Анамнез. Работает врачом «красной» COVID-зоны 5 мес. Обратился с жалобами на высыпания на коже кистей, сопровождающиеся зудом, шелушением и болезненными трещинами. Ранее подобной симптоматики не наблюдалось. Аллергоанамнез не отягощен. Высыпания появились в 1-й месяц работы, и состояние значительно ухудшилось ко 2-му месяцу после многократных обработок рук разнообразными антисептическими и обеззараживающими средствами, а также ношения двойных перчаток. Самостоятельно смазывал очаги декспантенолом, Радевитом около 10 дней без положительной динамики. Были рекомендованы курс антигистаминных препаратов, комбинация наружных эпителизирующих средств, ТГКС, кремов с мочевиной; во время работы – использование защищающих кремов и мазей. Через 9 дней постоянного применения комплексной терапии был получен видимый результат. Однако полного выздоровления получить не удалось, так как пациент не прекратил контакт с аллергенами.

Рис. 2. Контактный аллергический дерматит: на коже кистей патологический очаг представлен глубокими болезненными трещинами и крупнопластинчатым шелушением на фоне умеренной эритемы.
Fig. 2. Allergic contact dermatitis: the lesion on the skin of the hand is represented by deep painful cracks and gross lamellar peeling, along with moderate erythema.



Клинический случай 3

Пациентка Е., 42 года. Диагноз: экзема кистей, острая стадия (рис. 3).

Патологический процесс локализуется на ладонной поверхности и представлен выраженным воспалением с экссудацией, эритемой и серозными колодцами.

Анамнез. Работает врачом в «красной зоне» 4,5 мес. Наследственность отягощена по материнской линии

Рис. 3. Экзема кистей, острая стадия. На ладонной поверхности выраженное воспаление с экссудацией, эритемой и серозными колодцами.

Fig. 3. Acute stage of hand eczema. Prominent inflammation with exudation, erythema, and serous wells on the palmar surface.



(атопическая бронхиальная астма). В прошлом пациентка отмечала развитие крапивницы на некоторые лекарственные средства и контактный дерматит на детергенты. Высыпания появились на 4-й неделе после постоянной работы в отделении и сопровождались выраженным зудом и мокнутием. После чего ей пришлось на время прекратить работу. Самостоятельно пропила курс антигистаминных препаратов, регулярно использовала ТГКС. Был достигнут хороший эффект, но после выхода на работу высыпания стали появляться вновь, так как не было возможности избежать воздействия аллергенов (перчатки и дезинфицирующие средства). В последнее время вынуждена прекратить работу из-за сильного воспалительного процесса.

Рекомендован курс десенсибилизирующих препаратов внутривенно капельно, антигистаминных средств и инъекции пролонгированного ТГКС. Наружно на очаги мокнутия – примочки, далее крем с ТГКС и регенерирующие средства. В качестве профилактики назначены эмоленты и защитные крем и мазь. После 2-недельного курса отмечался выраженный положительный эффект.

Клинический случай 4

Пациент М., 20 лет. Диагноз: контактный ирритантный дерматит (рис. 4).

Патологический процесс локализуется на коже спинки носа и представлен мокнущей эрозией.

Рис. 4. Контактный ирритантный дерматит: мокнущая эрозия на коже спинки носа.

Fig. 4. Irritant contact dermatitis: weeping erosion on the nasal ridge skin.



Анамнез. Работает медбратом в «красной зоне» 3 нед. Обратился с жалобами на высыпания на коже носа, появившимися через 5 дней после начала работы и ношения силиконовой маски. Считает конструкцию визора весьма травмирующей в области моста, соединяющего окуляры. Пытался использовать мягкие вкладыши, однако постоянное длительное давление на эту зону не дает возможность дефекту эпителизоваться. При ношении обычных очков подобных проявлений не отмечал. По совету друга пытался использовать крем Бепантен около 4 дней, однако полного заживления не произошло.

Рекомендовано временно прекратить работу до полной эпителизации очага, однако пациент отказался. Были назначены ранозаживляющая повязка с серебром, метилурациловая мазь, обработка анилиновым красителем и использование мягких силиконовых вкладышей на место давления. Через 10 дней постоянного применения терапии был получен видимый результат.

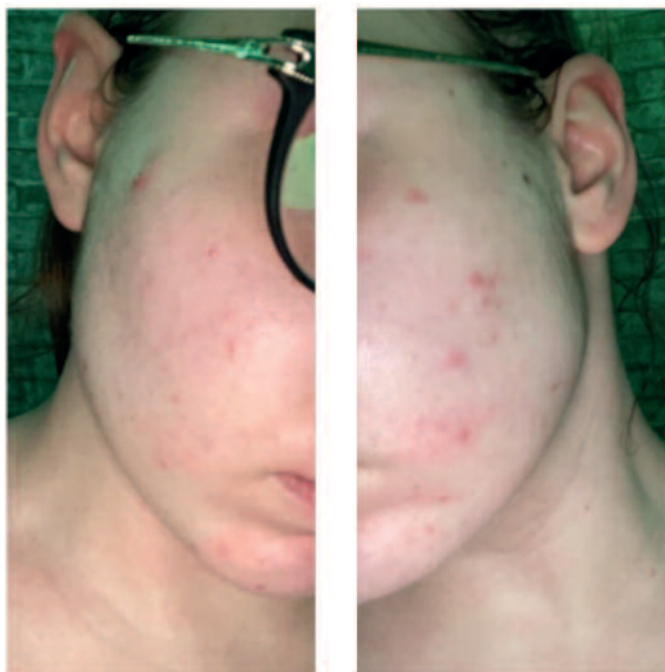
Клинический случай 5

Пациентка О., 21 год. Диагноз: маск-акне (рис. 5).

Объективно: на коже лица в области щек и подбородка симметрично видны пустулезные элементы и закрытые комедоны. Жалобы на периодически возникающий зуд кожи лица.

Рис. 5. Маск-акне. Пустулезные элементы и закрытые комедоны на коже лица, в области щек и подбородка.

Fig. 5. Maskne. Pustular components and closed comedones on the facial skin, on cheeks and chin.



Анамнез. Работает фельдшером в «красной зоне» около 3 мес. Со слов больной, высыпания стали появляться последние 2–3 нед, когда ей пришлось брать круглосуточные дежурства из-за нехватки персонала и время нахождения в маске №95 составляло более 7 ч в день. Ранее у пациентки была склонность к жирной коже, однако высыпания пустулезного характера появлялись чрезвычайно редко.

Наружно был назначен курс адапалена 0,1% и геля бензоил пероксид 2,5% в комплексе с глюконатом цинка перорально на 5 нед. Подобраны средства для ежедневного ухода за кожей, содержащие альфагидроксикислоты. Охранительный режим физических нагрузок. Рекомендовано сменить тип респиратора. Через 2,5 нед пациентка отметила улучшение, продолжила работу и лечение.

Обсуждение

К большому сожалению, по истечении 2-го года коронавирусной пандемии, несмотря на самоотверженный труд врачей и все меры государственных и общественных организаций, направленные против распространения данной инфекции, приходится вновь и вновь сталкиваться с очередными вспышками заболеваемости, связанными с появлением ранее неизвестных штаммов COVID-19. Сложившиеся обстоятельства вынуждают медицинский персонал «красных зон» работать на пределе физических и психических возможностей, что, безусловно, создает благоприятную почву для дебюта или обострения различных соматических заболеваний,

в том числе и кожных (экзема, атопический дерматит, псориаз и др.). Необходимость работы с использованием разнообразных дезинфицирующих препаратов, нарушающих биоценоз и целостность водно-липидной мантии эпидермиса, а также ношения индивидуальных защитных синтетических средств, тесно прилегающих к коже и препятствующих ее нормальной перспирации, является дополнительным предрасполагающим фактором для манифестации кожной патологии. Наблюдения, собранные в нашей работе, отражают этиологию, особенности течения, клинической симптоматики, основные аспекты терапии и профилактики дерматозов, развивающихся на фоне применения средств индивидуальной защиты, и позволяют сделать следующие выводы:

- медперсонал, работающий в «красной зоне», наиболее подвержен развитию такой кожной патологии, как аллергический и простой контактный дерматиты, атопический дерматит, экзема, маск-акне;
- основными предрасполагающими факторами для развития данной профессиональной патологии являются тяжелые условия труда, длительный контакт с антисептическими и дезинфицирующими препаратами, а также с индивидуальными средствами защиты, обладающими высоким сенсibiliзирующим потенциалом;
- особенностью дерматозов, развивающихся в «красной зоне», является продолжительное персистирующее течение со склонностью к хронизации;
- ведущими причинами, препятствующими успешной терапии и профилактике указанных заболеваний, выступают невозможность прекращения контакта с травмирующими и сенсibiliзирующими факторами, учитывая условия труда, а также вынужденное нарушение комплаентности.

Заключение

Учитывая сделанные выводы, хочется обратить особое внимание медперсонала, главврачей и всех лиц, причастных к обеспечению и организации условий труда, на необходимость ознакомления персонала с формами и методами профилактики наиболее частых профессиональных поражений кожи, особенно аллергического характера. По возможности предоставлять дополнительные информационные материалы по применению защитных, восстанавливающих наружных средств либо иметь их в наличии для свободного использования во время работы. Обращать внимание на нанимаемого персонала на факторы риска, если у медицинского работника имеются кожные заболевания аллергической природы, а тем более в активной фазе. Это позволит улучшить качество труда медработников, возможно, минимизирует риски дефицита кадрового состава.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Diepgen TL, Kanerva L. Occupational skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (3): 324–30.
2. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O et al. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2018; 178 (2): 452–61. DOI: 10.1111/bjd.15813
3. Masood S, Tabassum S, Naveed S, Jalil P. COVID-19 Pandemic & Skin Care Guidelines for Health Care Professionals. *Pak J Med Sci* 2020; 36 (COVID19-S4): S115-7. DOI: 10.12669/pjms.36. COVID19-S4.2748
4. Измерова Н.И., Селицкий Г.Д. Профессиональные дерматозы и их профилактика. *Дерматовенерология: Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 648–58. [Izmerova N.I., Selitsky G.D. Professional dermatoses and their prevention. *Dermatovenerology: National guidelines. Ed. Yu.K. Skripkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. P. 648–58 (in Russian).]**
5. Голоусенко И.Ю., Задюченко Е.В., Ключникова Д.Е. и др. Аллергические заболевания кожи – проблема номер один у медработников красной COVID-зоны. *Медицинский оппонент. 2021; 1 (13): 11–6. [Golousenko I.Yu., Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E. et al. Allergic skin diseases are the number one problem among medical workers of the "red" COVID zone. *Medical Opponent. 2021; 1 (13): 11–6 (in Russian).]**
6. Yaqoob S, Saleem A, Jarullah FA et al. Association of Acne with Face Mask in Healthcare Workers Amidst the COVID-19 Outbreak in Karachi, Pakistan. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 1427–33. DOI: 10.2147/CCID.S333221
7. Agarwal A, Hassanandani T, Das A et al. "Mask tine": tinea faciei possibly potentiated by prolonged mask usage during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46 (1): 190–3. DOI: 10.1111/ced.14491

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук., ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Ключникова Дина Евгеньевна – канд. мед. наук., ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6595-1825

Dina E. Klyuchnikova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6595-1825

Звездина Ирина Владимировна – канд. мед. наук., ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-5532-0672

Irina V. Zvezdina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-5532-0672

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.12.2021

Проблема недержания мочи сквозь призму коморбидности

Д.И. Трухан¹, Ю.С. Чуянова^{1,2}, Д.Г. Макушин³

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУ Омской области «Городская больница №3», Омск, Россия;

³ Западно-Сибирский медицинский центр ФГБУЗ ФМБА России, Омск, Россия

dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Проблема недержания мочи является междисциплинарной. Пациенты с этой проблемой попадают на прием к терапевтам, врачам общей практики, педиатрам, урологам, гинекологам, неврологам. Реальная клиническая практика в настоящее время характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда сложно говорить о наличии у пациента лишь одного заболевания, в большинстве клинических случаев имеется сопутствующая или сочетанная патология.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет относятся к наиболее распространенным соматическим заболеваниям. Для анализа влияния этих заболеваний на развитие недержания мочи нами проведен поиск в базах данных MEDLINE и eLibrary.ru. Консолидированным проявлением коморбидности артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения является метаболический синдром. Имеются лишь единичные сведения о возможном влиянии лекарственной терапии коморбидной патологии, в частности антигипертензивной терапии, на симптомы недержания мочи. Препараты, используемые для лечения недержания мочи, могут влиять на имеющуюся у пациентов коморбидную патологию.

У пациентов с недержанием мочи и наличием коморбидных состояний, которые одновременно являются и факторами риска недержания мочи, актуален выбор лекарственного препарата для лечения недержания мочи с минимальным влиянием на сопутствующую коморбидную патологию. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что применение тропия хлорида позволяет проводить эффективную и безопасную фармакотерапию недержания мочи, в том числе и у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: недержание мочи, коморбидность, факторы риска, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, лекарственная терапия, тропия хлорид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Чуянова Ю.С., Макушин Д.Г. Проблема недержания мочи сквозь призму коморбидности. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 11–23. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00103

The problem of urinary incontinence through the prism of comorbidity

Dmitry I. Trukhan¹, Yulia S. Chuyanov^{1,2}, Dmitry G. Makushin³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² City Hospital №3, Omsk, Russia;

³ West Siberian medical center FMBA, Omsk, Russia

dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The problem of urinary incontinence is multidisciplinary. Patients with this problem get an appointment with therapists, general practitioners, pediatricians, urologists, gynecologists, neurologists. Real clinical practice is currently characterized by a significant increase in clinical situations, when it is difficult to talk about the presence of only one disease in a patient, and in most clinical cases the patient has a concomitant or combined pathology.

Arterial hypertension and diabetes mellitus are among the most common somatic diseases. To analyze the influence of these diseases on the development of urinary incontinence, we searched the MEDLINE and eLibrary.ru databases. Metabolic syndrome is a consolidated manifestation of the comorbidity of hypertension, diabetes mellitus and obesity. There is only sporadic information on the possible effect of drug therapy for comorbid pathology, in particular antihypertensive therapy, on the symptoms of urinary incontinence. Drugs used to treat urinary incontinence can affect comorbid conditions in patients.

In patients with urinary incontinence and the presence of comorbid conditions, which are also risk factors for urinary incontinence, the choice of a drug for the treatment of urinary incontinence with minimal effect on comorbid pathology is relevant. The results of numerous studies demonstrate that the use of trospium chloride allows for effective and safe pharmacotherapy of urinary incontinence, including in comorbid patients.

Key words: urinary incontinence, comorbidity, risk factors, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, drug therapy, trospium chloride.

For citation: Trukhan D.I., Chuyanov Yu.S., Makushin D.G. The problem of urinary incontinence through the prism of comorbidity. Clinical review for general practice. 2021; 9: 11–23. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00103

Проблема недержания мочи является междисциплинарной. Пациенты с этой проблемой попадают на прием к терапевтам, врачам общей практики, педиатрам, урологам, гинекологам, неврологам.

Под недержанием мочи (инконтиненцией) понимается объективно доказанная непроизвольная потеря мочи в результате нарушения функции мочевого пузыря и/или его сфинктеров. В работах ряда авторов

разделяются термины «недержание» и «неудержание». Так, под недержанием мочи рассматривается выделение мочи без предварительного позыва к мочеиспусканию (отсутствует чувство переполнения мочевого пузыря), не поддающееся волевому контролю. А термин «неудержание» мочи предлагается рассматривать при выделении мочи после предварительного императивного позыва (появление непреодолимого желания помочиться с резким сокращением промежутка времени, до нескольких секунд, от возникновения позыва до обязательного опорожнения мочевого пузыря) к мочеиспусканию [1].

Выделяют 5 видов недержания мочи: ургентное, стрессовое, смешанное, недержание переполнения и транзиторное. Наибольшее значение имеют первые 2 вида и их комбинация.

Гиперактивный мочевой синдром (ГМП) – клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи), основными симптомами которого являются поллакиурия и ноктурия, а также наличие сильных непроизвольных (неконтролируемых) позывов к мочеиспусканию [1]. Данный синдром, согласно рекомендациям Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society – ICS), применим при отсутствии подтвержденной инфекции или какой-либо другой патологии [2, 3]. Ключевым симптомом ГМП является ургентность, которая определяется ICS как «жалоба пациента на непреодолимое желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно отложить» [2, 3].

Стрессовое недержание мочи (СНМ) – внезапное мочеиспускание из-за действий, в результате которых увеличивается внутрибрюшное давление. Физическая нагрузка, кашель, половой акт, резкое вставание и смех – типичные ситуации, способные вызвать стрессовое недержание мочи. Смешанная форма недержания мочи характеризуется как непроизвольная потеря мочи, сопровождающаяся непреодолимым позывом к мочеиспусканию, вызванная физическим напряжением, двигательной активностью, чиханием или кашлем [2, 3].

Факторы риска развития недержания мочи

Мочеиспускание является сложным рефлекторным актом, во время которого должно произойти синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и координированное сокращение мышцы мочевого пузыря – детрузора. В мочеиспускании принимают участие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание возможно при анатомической и функциональной полноценности не только сфинктеров и детрузора, но и системы нервных структур, регулирующих этот сложный акт.

Нарушения функционирования и взаимосвязей данных структур бывают функциональной и органической природы и встречаются при различных состояниях: незрелость в онтогенезе, неврозы, цереброваскулярные изменения, опухоли, черепно-мозговые травмы, де-

миелинизирующие заболевания, деменция, паркинсонизм, старческая инволюция.

К ведущим факторам риска развития ГМП относятся: генетический фактор, возраст, пол, культурологические особенности и особенности образа жизни, неврологический статус, роды, менопауза, мочевиная инфекция, оперативные вмешательства, травма, облучение, гипертрофия предстательной железы, ожирение, сахарный диабет, пищевой фактор, функциональные гастроинтестинальные расстройства. Повышает вероятность появления синдрома ГМП употребление газированных напитков [4, 5]. Существует ряд лекарственных препаратов, используемых в терапии коморбидных заболеваний, которые способствуют учащенному мочеиспусканию. К ним относятся диуретики, α - и β -адреноблокаторы, статины, антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, снотворные средства. Необходимо отметить и факторы, снижающие риск развития ГМП. К ним относятся повышенное потребление с пищей витамина D, калий-содержащих продуктов, белковой пищи, овощей, а также коррекция сопутствующей лекарственной терапии [6].

Факторы риска развития СНМ схожи с факторами риска ГМП. Так, выделяются 4 группы факторов риска развития СНМ:

1) предрасполагающие факторы (семейная предрасположенность, пол, раса, анатомические, неврологические и мышечные нарушения) увеличивают риск развития недержания мочи при наличии провоцирующих факторов;

2) стимулирующие факторы [беременность и роды, хирургические операции на органах малого таза (радикальная гистерэктомия, радикальные операции по поводу рака прямой кишки, влагалищные операции с широкой диссекцией тканей) и лучевая терапия этой области] приводят к значительным нарушениям механизма удержания мочи;

3) провоцирующие факторы [инфекция мочевых путей, ожирение, запоры, болезни органов дыхания и курение (хронический кашель), неврологические заболевания, функциональные гастроинтестинальные расстройства (синдром раздраженного кишечника и др.), профессиональные факторы и занятия спортом, менопауза, прием определенных лекарственных препаратов] способствуют развитию СНМ, как правило, после продолжительного воздействия;

4) декомпенсирующие факторы (возраст, деменция и психические нарушения, сопутствующие заболевания и нарушения двигательной функции, условия жизни), воздействующие в определенный период времени или постоянно, могут вызывать СНМ иногда даже без нарушений механизма удержания мочи. К наиболее изученным и доказанным факторам СНМ относятся возраст, беременность и роды, ожирение [6].

Реальная клиническая практика в настоящее время характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда сложно говорить о наличии у пациента лишь одного заболевания, в большинстве клинических

случаев имеется сопутствующая или сочетанная патология [7]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) и «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) между болезнями и патологическими состояниями. В последнее десятилетие все чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами и синдромами [8].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности/мультиморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями, «одна болезнь как осложнение другой», а также побочные эффекты лекарственной терапии сопутствующих заболеваний – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [9].

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) относятся к наиболее распространенным соматическим заболеваниям. Для анализа влияния этих заболеваний на развитие недержания мочи нами проведен поиск в базах данных MEDLINE и eLibrary.ru.

АГ и недержание мочи

Развитие ГМП может быть отражением более высокой симпатической активности и ассоциироваться с повышенным артериальным давлением (АД) [10].

В метаанализе 29 исследований [11], включавших 518 465 женщин в возрастном диапазоне 55–106 лет, частота недержания мочи составила 37,1% (95% доверительный интервал – ДИ 29,6–45,4). К наиболее важным факторам, влияющим на частоту недержания мочи, авторы отнесли АГ ($p < 0,001$), СД ($p < 0,001$), ожирение ($p < 0,001$), возраст женщин ($p < 0,001$), количество родов ($p < 0,001$), курение ($p < 0,001$), инфекцию мочевых путей ($p < 0,001$).

В китайском исследовании, включавшем 2790 женщин в возрасте 50–70 лет, в качестве ведущих факторов риска развития недержания мочи выявлены АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также возраст, гинекологические заболевания в анамнезе и проживание в сельской местности [12]. В другом китайском исследовании [13] среди 2408 женщин среднего возраста (56 ± 15 лет) распространенность недержания мочи составила 27,70%. Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска показали, что АГ, а также возраст, бронхолегочные заболевания, инфекции мочевыводящих путей, хроническая боль в пояснице, дисменорея, вагинит, аборт в анамнезе, способ родоразрешения, послеродовая инфекция были статистически значимыми (все $p \leq 0,05$).

В совместном китайско-американском исследовании [14] женщин с недержанием мочи и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) треть пациенток отметили, что симптомы недержания мочи появились еще до постановки диагноза ХСН, из сопутствующих заболеваний преобладали АГ (83%), СД (53%), вероятная (68%) и тяжелая депрессия (42%).

В хорватском исследовании [15] более высокая частота недержания мочи отмечена у пациентов с АГ и ожирением, также в этом исследовании отмечена достоверная корреляция между общими результатами по опроснику ICIQ-OAB (International consultation on incontinence questionnaires (ICIQ) investigating symptoms of overactive bladder (OAB)) и АГ ($r = 0,32$).

В оманское исследование Muscat [16] были включены 1070 женщин в возрасте 20–50 лет, средний возраст составил $31,39 \pm 7,64$ года. К значительным факторам риска развития недержания мочи исследователи отнесли АГ, а также возраст, повышенный индекс массы тела (ИМТ), наличие кашля и запоров, анамнез родов.

В турецком исследовании [17] 220 пациенток в возрасте 43–70 лет с ГМП и ургентным недержанием мочи были разделены на 3 группы в соответствии с оценкой сердечно-сосудистого риска по Фрамингемской шкале: низкий риск ($n = 90$; 40,9%), средний риск ($n = 47$; 21,3%) и высокий риск ($n = 83$; 37,8%). В группе высокого сердечно-сосудистого риска у пациенток отмечены выраженное и тяжелое течение ургентного недержания мочи, а также более значимое влияние недержания мочи на снижение качества жизни ($p < 0,001$). В этой же группе пациенток чаще отмечались АГ и СД, были выше ИМТ, уровень общего холестерина и курения и более низким – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$).

В другое турецкое исследование [18], направленное на оценку распространенности и возможных факторов риска недержания мочи среди женщин в возрасте 18 лет и старше, были включены 719 женщин. Распространенность недержания мочи составила 50,3%. Ключевыми факторами риска ургентного недержания мочи были АГ и СД; стрессового недержания мочи – АГ и повышение ИМТ. Еще в одном турецком исследовании [19] коморбидность, в том числе и сопутствующая АГ, постменопауза, выпадение матки, эпизиотомия, макросомия плода, использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ), курение, потребление кофеина, семейный анамнез инконтиненции были достоверными ($p < 0,05$) факторами риска развития недержания мочи у женщин.

В британском когортном исследовании [20] были обследованы 1762 пациента в возрасте 68 лет, частота ургентного недержания мочи составила 12% у мужчин и 19% у женщин. Методом логистической регрессии установлено, что женский пол, АГ, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, повышенный ИМТ были независимыми факторами риска ургентного недержания мочи.

В российском исследовании [21] был проведен сравнительный анализ данных анамнеза и клинического обследования 633 женщин 22–88 лет с жалобами на смешанное ($n=356$) и стрессовое ($n=277$) недержание мочи. По результатам рассчитанного коэффициента соотношения шансов клиничко-анамнестическими факторами риска смешанного недержания мочи у женщин в сравнении с СНМ являются, наряду с возрастом старше 56 лет (относительный риск – ОР 1,67; 95% ДИ 1,2–2,36; $p<0,05$) и периодом постменопаузы (ОР 1,59; 95% ДИ 1,15–2,22; $p<0,05$), сопутствующие соматические заболевания: АГ (ОР 1,99; 95% ДИ 1,43–2,76; $p<0,001$), СД (ОР 1,86; 95% ДИ 1,1–3,23; $p<0,05$), ишемическая болезнь сердца (ОР 2,13; 95% ДИ 1,5–3,0; $p<0,001$), дисциркуляторная энцефалопатия (ОР 3,62; 95% ДИ 1,7–7,6; $p<0,001$), неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, миастения) (ОР 7,1; 95% ДИ 1,0–56,8; $p<0,05$), хронический цистит (ОР 1,85; 95% ДИ 1,1–3,1; $p<0,05$), операции по поводу пролапса тазовых органов (ОР 3,12; 95% ДИ 1,25–7,77; $p<0,01$).

Результаты рассмотренных выше исследований демонстрируют, что АГ как фактор риска развития недержания мочи часто сочетается с другими факторами, прежде всего с СД [11, 14, 17, 18, 21] и ожирением [11, 15–18, 20]. Консолидированным проявлением коморбидности АГ, СД и ожирения является метаболический синдром.

Метаболический синдром и недержание мочи

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ [22].

Основной признак МС – центральное (абдоминальное) ожирение, при котором объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [22]. В рекомендациях ААСЕ/АСЕ, 2014 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) [23] предлагается оценивать значение ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений. Эксперты ААСЕ/АСЕ относят urgentное и СНМ к ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям наряду с МС, нарушенной толерантностью к глюкозе, СД 2 типа, дислипидемией, АГ, неалкогольной жировой болезнью печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ночным апноэ, остеоартрозом, затруднением/неспособностью активно двигаться, синдромом поликистозных яичников и психологическими расстройствами/стигматизацией [23].

В американском исследовании [24], включавшем 920 пациентов, продемонстрировано, что центральное и общее ожирение являются ключевыми метаболическими факторами, связанными с недержанием мочи, у мужчин и женщин, а также с ГМП у женщин. Вторичный анализ EpiLUTS – репрезентативного для населе-

ния поперечного интернет-опроса [25], проведенного для оценки распространенности и воздействия симптомов расстройства мочеиспускания на качество жизни у взрослых старше 40 лет из США, Великобритании и Швеции (10 070 мужчин и 13 178 женщин), показал, что ИМТ ≥ 30 (ожирение) был связан с более высоким риском недержания мочи.

В бразильском поперечном популяционном исследовании [26], включавшем 749 женщин в возрасте от 45 до 60 лет, было выявлено, что у женщин с ожирением отмечаются более высокая распространенность СНМ ($p<0,001$) и urgentного недержания мочи ($p=0,0006$), АГ ($p<0,001$), СД ($p=0,002$) и меньшая физическая активность ($p=0,019$).

В британском одноцентровом проспективном исследовании [27] 308 (36,6%) из 840 женщин имели нормальный вес, 260 (31%) – избыточный и 272 (32,4%) – страдали ожирением. Среди обследованных женщин у 168 (20%) из сопутствующих заболеваний отмечена АГ, у 64 (7,6%) – СД и у 98 (11,7%) – дислипидемия. У 704 (83,8%) женщин был диагностирован ГМП, а у 305 (36,3%) при уродинамическом исследовании выявлена гиперреактивность детрузора. В данном исследовании ожирение ($p<0,001$) было единственным независимым прогностическим фактором для ГМП (ОР 1,09; 95% ДИ 1,05–1,13) и уродинамической гиперреактивности детрузора (ОР 1,06; 95% ДИ 1,03–1,08) соответственно [27]. Увеличение массы тела как фактор риска недержания мочи нередко может быть причиной неудач корригирующего оперативного лечения [28].

В хорватско-австрийском исследовании «случай-контроль» [29] показано, что ГМП значительно чаще встречается у пациентов, страдающих МС, чем у пациентов без МС. По мнению авторов, оценка наличия и мониторинг ГМП должны быть частью клинического ведения пациентов с МС [29].

В турецком исследовании [30] МС был диагностирован у 201 (64%) из 313 женщин с ГМП и у 73 (35%) из 208 женщин без ГМП. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,002$). Объяснением такой взаимосвязи, по мнению исследователей, может являться наличие инсулинорезистентности у пациентов с МС.

В этом исследовании в группе пациентов с ГМП выявили достоверное увеличение окружности талии и ИМТ по сравнению с пациентами без ГМП (98,73 и 91,55 см; 31,37 и 27,71 кг/м² соответственно), а также достоверно более высокую частоту АГ (53 и 5%), более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (52,75 и 57,25 мг/дл). При обсуждении возможных причин связи между МС и ГМП авторы отмечают, что провоспалительные цитокины и «миопатия» мочевого пузыря могут провоцировать гиперреактивность детрузора [30].

В другом исследовании [31] этих авторов, в котором измерялись уровни инсулина, глюкозы, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в сыворотке крови натощак, а инсулинорезистентность оценивали

по величине индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), было отмечено, что уровень инсулина в сыворотке был выше ($p=0,036$) у женщин с ГМП ($11,5\pm 6,2$ мкЕд/мл) по сравнению с контрольной группой ($6,4\pm 2,1$ мкЕд/мл), индекс НОМА-IR был значительно выше ($p=0,018$) в группе ГМП, $2,86$ по сравнению с контролем – $1,32$, а уровни холестерина липопротеидов высокой плотности были значительно ниже у женщин с ГМП.

Выявляются новые взаимосвязи, в частности, установлена связь между МС и ГМП, осуществляемая через механизм гипоксии детрузора, – нарушение микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. Противовоспалительные цитокины и миопатия мочевого пузыря также могут провоцировать гиперактивность детрузора при наличии МС [32].

В обзоре американских ученых [33] показано, что при умеренной потере веса (5–10%) наблюдается постепенное улучшение показателей качества жизни, депрессии, подвижности, сексуальной дисфункции и недержания мочи при стрессе, а при дальнейшей потере веса наблюдается дальнейшее улучшение. Соблюдение диетических рекомендаций также позитивно влияет на симптомы недержания мочи [34–38].

Недержание мочи – частая проблема при СД, хотя пациенты обычно не сообщают о ней. Это диктует требования, сформулированные Американским обществом гериатрии, согласно которым врачи должны всегда проводить ежегодный скрининг на недержание мочи, которое может быть важной причиной социальной изоляции, депрессии, падений и переломов [39].

При обследовании 818 японских пациентов с СД 2 типа распространенность ургентного недержания мочи составила 9,2%. С ургентным недержанием был независимо положительно связан инсульт со скорректированным отношением шансов (ОР 2,34; 95% ДИ 1,03–4,95). Связь между ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий и распространенностью ургентного недержания мочи не была значимой [40, 41].

В российском исследовании [42], в котором было опрошено 1000 пациенток, частота недержания мочи возрастала среди женщин, страдающих СД, достигая 37,7% ($p<0,001$). При этом у женщин с СД существенно чаще (в 2,1 раза, $p<0,05$) наблюдался смешанный тип недержания мочи, а СНМ, наоборот, отмечалось реже ($p<0,05$).

Симптомы недержания мочи при СД обусловлены диабетической цистопатией, ведущими патогенетическими факторами которой являются вегетативная (автономная) нейропатия, поражение детрузора и дисфункция уротелия. При этом появление этих нарушений связано с диабетической ангиопатией, являющейся по существу основой развития диабетической цистопатии [43]. Хронические осложнения СД, такие как полинейропатия, являются важными предикторами возникновения дисфункции мочевого пузыря [44, 45].

Таким образом, наличие АГ, МС, ожирения и СД следует рассматривать в качестве факторов риска развития недержания мочи.

Вместе с тем следует отметить, что имеются лишь единичные сведения о возможном влиянии лекарственной терапии этой коморбидной патологии, в частности антигипертензивной терапии, на симптомы недержания мочи.

Антигипертензивная терапия (АГТ) и недержание мочи

В американском многоцентровом исследовании [46], в котором участвовали 1446 мужчин и 1628 женщин (средний возраст 73,7 года), ГМП присутствовал у 31,6% мужчин и 38,9% женщин по результатам применения опросника ICIQ. Среди 894 мужчин и 981 женщины, принимавших антигипертензивные препараты, наличие ГМП ассоциировалось с более высоким систолическим АД среди мужчин ($4,04$ мм рт. ст.; 95% ДИ $1,02$ – $7,06$), но не среди женщин ($-0,67$ мм рт. ст.; 95% ДИ $-3,79$ – $2,46$), в то время как диастолическое АД не отличалось наличием ГМП у мужчин и женщин. Кроме того, наличие ГМП было также связано с более низкими шансами на контроль АД у мужчин (ОР 0,69; 95% ДИ $0,49$ – $0,96$), но не у женщин (ОР 0,96; 95% ДИ $0,71$ – $1,30$).

Американские исследователи [47] при обследовании 152 902 пожилых пациентов домов сестринского ухода, у которых недержание мочи встречалось в 76,6%, используя модель многомерной логистической регрессии, отметили, что использование тиазидных диуретиков не было значимо связано с недержанием мочи. Следует отметить, что в литературе часто используются обобщенные понятия «тиазидные диуретики» или «диуретик». Однако в последнее время отмечено значимое различие в их антигипертензивных эффектах и безопасности, поэтому целесообразно их подразделение на тиазидные и тиазидоподобные [48–50], так, в рекомендациях ESC/ESH (2018) [51] подчеркивается наличие у тиазидоподобных диуретиков более обширной доказательной базы в отношении их эффективности и прогностической значимости.

В раннее проведенном нами исследовании [52], в которое были включены 32 женщины в возрасте от 41 до 55 лет (средний возраст составил $47,5\pm 2,5$ года) с симптомами ГМП и наличием сопутствующей АГ, АГТ включала гидрохлоротиазид $12,5$ – 25 мг/сут в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина. Поскольку антигипертензивный эффект тиазидоподобного диуретика индапамида проявляется в дозах, меньших, чем необходимо для диуретического эффекта, пациенткам была проведена коррекция АГТ, заключающаяся в замене гидрохлоротиазида на Индап® (индапамид $2,5$ мг в сутки). До начала исследования и спустя 2 мес приема Индапа оценивали частоту мочеиспусканий и ургентных позывов, определяли уровень калия, глюкозы и мочевой кислоты в крови, осуществляли

контроль АД. Через 2 мес после коррекции АГ нами было отмечено уменьшение числа мочеиспусканий за сутки с $12 \pm 3,4$ до $10 \pm 2,1$, количества urgentных позывов – с $4,2 \pm 2,4$ до $2,9 \pm 1,9$. Исходный уровень калия в сыворотке крови повысился на 2,3%, уровень глюкозы снизился на 1,9%, уровень мочевой кислоты снизился на 1,3%, при этом уровень АД по сравнению с исходным снизился соответственно на 6,26/7,63%.

В следующем нашем пилотном исследовании проведен опрос 86 женщин с АГ без признаков мочевой инфекции в возрасте от 35 до 74 лет. На наличие эпизодов недержания мочи при напряжении и ГМП указали 39 (45,3%) пациенток. При дальнейшем сравнении 2 сформированных групп с АГ и недержанием мочи (1-я группа) и АГ без недержания мочи (2-я группа) нами отмечено, что в 1-й группе были выше средний возраст ($64,1 \pm 1,9$ и $59,9 \pm 2,1$) и стаж АГ, чаще выявлялась сопутствующая гинекологическая и урологическая патология (соответственно 51,3 и 43,6% против 38,3 и 31,9%), а также коморбидная патология (СД, дислипидемия и другие сердечно-сосудистые заболевания) – соответственно 64,1 и 55,3%.

Отмечено различие в АГТ – у пациенток с недержанием мочи чаще применялись дигидропиридоновые антагонисты кальция (30,8%), в то время как у пациенток без недержания мочи они использовались реже – 14,9%. В описании лекарственных препаратов этой группы в справочнике Видаль (<https://www.vidal.ru/>) указывается на возможные побочные эффекты препаратов этой группы со стороны мочевыделительной системы, в частности, на учащенное мочеиспускание. Также нами отмечены различия в частоте применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, так, в 1-й группе чаще использовался гидрохлоротиазид (20,5%) и реже индапамид (10,3%), а во 2-й группе, напротив, гидрохлоротиазид применялся реже (8,5%) и чаще индапамид (15,2%).

Безусловно, вопросы влияния АГТ на недержание мочи нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. В свою очередь, препараты, используемые для лечения недержания мочи, могут влиять на имеющуюся у пациентов коморбидную патологию. Так, в обзоре Кокрановской базы данных [53] отмечается, что адренергические препараты – α - и β -адреномиметики (фенилпропаноламин, мидодрин, норэпинефрин, кленбутерол, тербуталин, эсморнад) для лечения недержания мочи обладают редкими, но серьезными побочными эффектами, к которым авторы отнесли АГ и аритмию.

В систематическом обзоре [54], включавшем 49 источников, в которых проводилось сравнение лечения ГМП β_3 -адренергическими агонистами (вибегроном и мирабегроном) и толтеродином, отмечено, что в краткосрочных и долгосрочных исследованиях АГ была наиболее частым нежелательным явлением при трех вариантах лечения. В исследовании EMPower [55], в котором пациенты принимали вибегрон 75 мг и толтеродин 4 мг, отмечено, что наиболее частым нежелательным явлением при приеме вибегрона/толтеродина

(>5% в каждой группе) была АГ (8,8 и 8,6% соответственно). В систематическом обзоре [56] проведен анализ 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых проводилось сравнение солифенацина и мирабегрона, и отмечено, что тахикардия чаще отмечалась при использовании мирабегрона.

В систематическом обзоре (491 статья) и метаанализе (8 РКИ с общим числом 10 248 пациентов) показано [57], что мирабегрон в дозе 100 мг увеличивает риск АГ (ОР 1,41; $p=0,08$) и аритмии (ОР 2,18; $p=0,06$).

Таким образом, у пациентов с недержанием мочи и наличием коморбидных состояний, которые одновременно являются и факторами риска недержания мочи (АГ, СД, МС, ожирение и ряд других), актуален выбор лекарственного препарата для лечения недержания мочи с минимальным влиянием на сопутствующую коморбидную патологию.

Лечение недержания мочи у коморбидных пациентов

При ГМП основным методом лечения является медикаментозный. М-холинолитики являются на сегодняшний день золотым стандартом фармакотерапии инконтиненции, обусловленной гиперактивным детрузором. Они блокируют м-холинорецепторы, являясь конкурентными ингибиторами ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран гладкой мускулатуры. При этом ингибируется ответ, вызванный постганглионарной парасимпатической активацией блуждающего нерва.

В мочевом пузыре мускариновые рецепторы располагаются в гладкомышечной ткани детрузора, в уретели и парасимпатических и симпатических нервных окончаниях. Существует 5 подтипов мускариновых рецепторов, получивших названия M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 (табл.). Ведущее значение в функции мочевого пузыря имеют подтипы M_2 и M_3 . По современным данным, M_3 -рецепторы играют основную роль в сокращении гладкомышечной ткани детрузора, в то время как M_2 -рецепторы тормозят его симпатически-опосредованное расслабление. Таким образом, M_2 - и M_3 -рецепторы действуют содружественно, способствуя опорожнению мочевого пузыря [58, 59].

М-холинолитики являются базисными препаратами. Они используются как в качестве монотерапии, так и в сочетании с поведенческой терапией, биологической обратной связью, физиотерапией, другими лекарственными препаратами.

М-холинолитики для лечения ГМП подразделяются:

- на третичные аммониевые соединения: оксибутирин, дарифенацин, фезотеродин, толтеродин, солифенацин, еще один препарат этой группы (пропиверин) в РФ не зарегистрирован;
- четвертичные аммониевые соединения: тропсия хлорид.

Начальный период приема м-холинолитиков составляет 12 нед. Применение м-холинолитиков приводит к уменьшению симптомов ГМП. Тропсия хлорид обла-

Таблица. Сродство м-холинолитиков к разным типам мускариновых рецепторов [58, 59]
Table. Affinity of m-cholinolytics to different types of muscarinic receptors

Препарат/Рецепторы	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Тропия хлорид	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6
Дарифенацин	8,2	7,4	9,1	7,3	8,0
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Оксibuтинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	-	-
Пропиверин	6,6	5,4	6,4	6,0	6,5

дает наивысшим среди М-холинолитиков сродством ко всем видам М-холинорецепторов (см. табл.) и наиболее специфичен в отношении связывания с М₂- и М₃-рецепторами, что позволяет предполагать его более высокую эффективность в ослаблении сокращений детрузора.

Основным химическим отличием четвертичных аминов является наличие у них положительного заряда и, как следствие, гидрофильных свойств, в то время как третичные амины не имеют заряда и характеризуются липофильностью, что способствует более легкому проникновению через клеточные мембраны. В связи с этим тропия хлорид, благодаря гидрофильности, не проникает через гематоэнцефалический барьер [60–64] и практически не вызывает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, не способствует развитию и прогрессированию когнитивных нарушений [62, 63, 65–67]. Эти клинические данные нашли подтверждение и в экспериментальном исследовании, наглядно продемонстрировавшем, что проникновение тропия хлорида через гематоэнцефалический барьер не увеличивается при старении [68].

Метаанализ эффективности и безопасности М-холинолитиков, в который для сравнения эффективности было включено 76 исследований (суммарно 38 662 пациента) и для выявления неблагоприятных событий – 90 исследований (39 919 пациентов), показал эффективность и безопасность тропия хлорида в дозе 40 мг/сут по сравнению с оксibuтинином, пропиверином, фезотеродином [69]. Тропия хлорид значительно реже вызывал побочные эффекты в целом [69–71], например, сухость во рту [72, 73] или нарушения аккомодации [74, 75].

Безопасность применения тропия хлорида по сравнению с другими М-холинолитиками обусловлена еще и тем, что это единственный М-холинолитик, не метаболизирующийся в печени и не влияющий на ее функции (не участвует в метаболизме ферментов из группы цитохрома Р-450), что предполагает возможность его безопасного применения с другими лекарственными препаратами, а также у пациентов с нарушениями функциональных печеночных проб [65, 66, 76, 77].

Вышеперечисленное позволяет рассматривать тропия хлорид как препарат выбора у пожилых пациентов [62, 67, 78–80] и неврологических больных [81–86].

Накопление тропия хлорида в неизменном виде происходит в мочевом пузыре. При этом тропия хлорид вторично оказывает воздействие на М-холинорецепторы слизистой и подслизистой оболочек мочевого пузыря. Благодаря этому двойному действию тропия хлорид обладает усиленным терапевтическим эффектом.

Изучение эффективности и безопасности различных доз препарата Спазмекс® для больных идиопатическим ГМП проведено в широкомасштабной наблюдательной программе «Ресурс» [84, 86], в которую были включены 669 пациентов с идиопатическим ГМП – 359 женщин и 310 мужчин. На первом визите всем пациентам назначали Спазмекс® в стандартной дозе 45 мг/сут. Результаты лечения оценивали на четырех последующих визитах через 3, 6, 9 и 12 нед. В зависимости от результатов обследования дозу препарата снижали при наличии нежелательных явлений или увеличивали при недостаточном эффекте лечения. Через 12 нед 102 больных принимали препарат в дозировке 30, 241–45, 257–60 и 22–75 мг/сут.

Таким образом, индивидуальный подход к выбору дозы препарата Спазмекс® для больных идиопатической формой ГМП может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности [84, 86].

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–30 мл/мин/1,73 м²) суточная доза препарата не должна превышать 15 мг. Пациентам пожилого возраста Спазмекс® назначают по 5 мг 3 р/сут.

После исчезновения симптоматики рекомендуется продолжить лечение в качестве противорецидивной терапии в течение 2–4 нед (общая продолжительность лечения составляет 2–3 мес). При необходимости более длительного лечения вопрос о продолжении лечения пересматривается врачом каждые 3–6 мес.

Эффективность и безопасность тропия хлорида (Спазмекс®) у женщин в лечении ГМП, обусловленного различными причинами, продемонстрирована в целом ряде отечественных и зарубежных исследований [87–98].

В педиатрической практике применение препарата Спазмекс® способствует сокращению случаев энуреза, уменьшению числа императивных позывов к мочеиспусканию и императивного недержания мочи, повышению среднеэффективной емкости мочевого пузыря, при этом лечение препаратом Спазмекс® являлось безопасным, хорошо переносилось больными [99–102].

Тропия хлорид безопасен и эффективен у мужчин с ГМП [103]. Традиционно симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин урологи связывали с заболеваниями предстательной железы, и мало кто допускал в качестве их причины нарушение функции мочевого пузыря.

С функциональной точки зрения сложно отделить мочевой пузырь и предстательную железу, и в связи с этим нельзя отрицать того, что развитие симптомов ГМП у мужчин, возможно, имеет патогенетическую взаимосвязь с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Установлено, что 70–75%

больных ДГПЖ страдают именно от связанных с ГМП ирритативных симптомов, которые причиняют им большее беспокойство, чем жалобы, связанные с инфравезикальной обструкцией [104–106].

При расстройствах мочеиспускания у мужчин возможно комбинированное применение троспия хлорида (Спазмекс®) с α -адреноблокаторами (тамсулозин, доксазозин) или с α -адреноблокаторами и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) [105]. Так, эффективность комбинированной терапии «тамсулозин + троспия хлорид» у мужчин с ДГПЖ в сочетании с симптомами ГАМП отмечена в российском рандомизированном исследовании с участием 452 пациентов [107–109].

В многоцентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании у мужчин после контактной лучевой терапии рака предстательной железы также было отмечено существенное улучшение симптомов со стороны нижних мочевых путей при комбинированной терапии тамсулозином и троспия хлоридом по сравнению с монотерапией тамсулозином [110]. Отмечена эффективность троспия хлорида в комплексной терапии лечения недержания мочи и после радикальной простатэктомии [111]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 200 пациентов мужского пола с камнями мочеочника после стентирования мочеочника стентами JJ и наличием симптомов нижних мочевых путей, наиболее эффективным в купировании расстройств мочеиспускания были троспия хлорид в дозе 20 мг и солифенацин в дозе 5 мг, при этом в группе троспия хлорида был отмечен лучший контроль частоты мочеиспусканий при существенно меньшей частоте побочных эффектов [72].

При добавлении препарата Спазмекс® в стандартную этиопатогенетическую терапию по поводу хронического простатита через 1 мес комплексного лечения отмечено уменьшение частоты мочеиспусканий на 56,1%, число urgentных позывов на мочеиспускание сократилось более чем вдвое, функциональная емкость мочевого пузыря возросла на 82,8% [112].

При СНМ лекарственные средства позволяют затормозить сокращение стенок мочевого пузыря, вызвать сокращение сфинктера или снизить выработку мочи. Наибольшего эффекта можно достичь при сочетании с гормональной терапией. Необходимо подчеркнуть, что из большого количества лекарств, предложенных для лечения недержания мочи, лишь назначение препаратов с антихолинергической активностью (троспия хлорид и другие м-холинолитики) является патогенетически обоснованным [87, 92].

В случае наличия у пациенток смешанной формы недержания мочи крайне важно определить ведущий компонент в развитии недержания. У 55% женщин, обратившихся с симптомами смешанного недержания мочи, клинически преобладает urgentный компонент недержания мочи, а стрессовый – у 38% пациенток. От этого зависит определение дальнейшей тактики лече-

ния больной. Назначение троспия хлорида позволяет выделить стрессовый компонент, устранив гиперактивный, и определить показания к возможному оперативному вмешательству [93–95], поскольку от 30 до 50% прооперированных пациенток со смешанной формой недержания мочи в послеоперационном периоде имеют симптомы ГМП, а у половины из них детрузорная гиперактивность подтверждена при цистометрии.

Эффективность препарата троспия хлорида отмечена у пациенток с симптомами ГМП с наличием пролапса гениталий [88, 89] и после операции троакарного синтетического слинга [96, 113].

Троспия хлорид может быть рекомендован пациенткам после родов, которые отказались от грудного вскармливания по тем или иным причинам, с симптомами ГМП и смешанным типом нарушения мочеиспускания. Применение препарата троспия хлорида значительно повышает качество жизни пациенток послеродового периода [114].

На российском фармацевтическом рынке более 15 лет присутствует представленный эксклюзивным дистрибьютором в РФ – компанией PRO.MED.CS Praha, a.s. (Чешская Республика) оригинальный препарат троспия хлорида – Спазмекс® компании Dr. R.Pfleger, Chemische Fabric, GmbH (Германия). Препарат выпускается в таблетках по 5, 15 и 30 мг. Благодаря своей безопасности – отсутствию воздействия на центральную нервную систему и отсутствию метаболизма в печени дозу препарата Спазмекс® возможно титровать, т.е. увеличивать дозу при слабом результате или его отсутствии.

Препарат назначают внутрь взрослым и детям старше 14 лет. Режим дозирования и длительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Таблетки следует принимать до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Таблетки 5 мг назначают по 2–3 таб. 3 р/сут (30–45 мг) с интервалом 8 ч; при суточной дозе 45 мг допустимо принимать по 30 мг утром и 15 мг вечером. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, назначают по 1 таб. 3 р/сут с интервалом 8 ч; суточная доза – 45 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, назначают по 1/2 таб. 3 р/сут или 1 таб. утром и 1/2 таб. вечером; суточная доза – 45 мг.

Основными показаниями к назначению препарата Спазмекс® являются:

- 1) ГМП, сопровождающийся недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и увеличением частоты мочеиспусканий (при идиопатической гиперактивности детрузора негормональной и неорганической этиологии);
- 2) смешанные формы недержания мочи;
- 3) спастические нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря (при нейрогенной гиперактивности/гиперрефлексии детрузора на фоне рассеянного склероза, спинальных травм, врожденных и приобретенных заболеваний спинного мозга, инсультов, паркинсонизма);

- 4) детрузор-сфинктер-диссинергия на фоне интермиттирующего катетеризма;
- 5) поллакиурия, никтурия;
- 6) ночной и дневной энурез;
- 7) комплексная терапия циститов, сопровождающихся императивной симптоматикой.

Опыт применения препарата Спазмекс® свидетельствует о его безопасности и эффективности в лечении недержания мочи у различных категорий пациентов [65, 66, 76, 78, 81, 83, 87–89, 90–96, 98–101, 104–109, 111–118].

Заключение

Наличие на российском фармацевтическом рынке четвертичного аммониевого соединения троспия хлорида (Спазмекс®) позволяет проводить эффективную и безопасную фармакотерапию недержания мочи, в том числе и у коморбидных пациентов, не ограничиваясь лишь гигиеническими рекомендациями.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. М.: «Практическая медицина»; 2019. [Trukhan DI, Filimonov SN. *Differentsial'nyi diagnosticheskii sintromov i simptomov pri zabolevaniyakh pochek i mochevykh putei*. Moscow: «Prakticheskaya meditsina»; 2019 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.litres.ru/dmitriy-truhan/differentsialnyy-diagnost- osnovnykh-sindromov-i-simpt-55287956/>
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78. DOI: 10.1002/nau.10052
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1): 37–49. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Быстрова Д.А. Диагностический и лечебный алгоритм при недержании мочи. *Справочник поликлинического врача* 2013; 6: 39–41. [Trukhan DI, Tarasova LV, Bystrova DA. *Diagnosticheskii i lechebnyi algoritm pri nederzhanii mochi*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2013; 6: 39–41 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21810788>
5. Трухан Д.И., Быстрова Д.А., Романов Н.А. Недержание мочи: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения. *Справочник поликлинического врача* 2014; 9: 54–9. [Trukhan D.I., Bystrova D.A., Romanov N.A. *Nederzhanie mochi: aktual'nye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniya*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2014; 9: 54–9 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417380>
6. Трухан Д.И., Юрнев Г.Л., Чусова Н.А. Недержание мочи: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Справочник поликлинического врача* 2019; 1: 52–61 [Trukhan DI, Yurenev GL, Chusova NA. *Nederzhanie mochi: aktual'nye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniya na etape okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2019; 1: 52–61 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162756>
7. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367–75. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00306-5

8. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 6(154): 4–9. [Lazebnik LB, Konev YuV. Istoricheskie osobennosti i semanticheskie trudnosti ispol'zovaniya terminov, oboznachayushchikh mnozhestvennost' zabolevaniy u odnogo bol'nogo. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2018; 6(154): 4–9 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35631132>
9. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача 2019; 02: 10–8. [Trukhan DI, Konshu NV. Ratsional'naya farmakoterapiya v klinike vnutrennikh boleznei skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2019; 02: 10–8. (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
10. Akbar A, Liu K, Michos ED et al. Association of Overactive Bladder With Hypertension and Blood Pressure Control: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens* 2021; 26: hpa1186. DOI: 10.1093/ajh/hpa1186
11. Batmani S, Jalali R, Mohammadi M, Bokaei S. Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Geriatr* 2021; 21(1): 212. DOI: 10.1186/s12877-021-02135-8
12. Xu C, Chen M, Fu J et al. Urinary incontinence status and risk factors in women aged 50–70 years: a cross-sectional study in Hunan, China. *Int Urogynecol J* 2021; 32(1): 95–102. DOI: 10.1007/s00192-020-04259-8
13. Jiang Y, Yan L, Du FD et al. Prevalence and associated factors of female urinary incontinence in Hebei province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2016; 51(12): 914–20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.12.007
14. Meng Q, Busby-Whitehead J, Palmer MH. Absorbent products use and symptom distress in women who have urinary incontinence and heart failure. *Int J Clin Pract* 2016; 70(12): 1019–26. DOI: 10.1111/ijcp.12910
15. Matovinović M, Tudor KI, Mustać F et al. Lower Urinary Tract Symptoms in Croatian Obese Patients. *Psychiatr Danub* 2020; 32(Suppl 4): 562–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212464/>
16. Al Kiyumi MH, Al Belushi ZI, Jaju S, Al Mahrezi AM. Urinary Incontinence Among Omani Women: Prevalence, risk factors and impact on quality of life. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2020; 20(1): 45–53. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.01.007
17. Selvi I, Baydilli N, Arık AI, Basar H. The Effect of Cardiovascular Morbidity on Clinical Responsiveness to Anticholinergics in Postmenopausal Women With Urge Urinary Incontinence. *Urology* 2021; 147: 96–103. DOI: 10.1016/j.urology.2020.10.033
18. Demir O, Sen V, Irer B et al. Prevalence and Possible Risk Factors for Urinary Incontinence: A Cohort Study in the City of Izmir. *Urol Int* 2017; 99(1): 84–90. DOI: 10.1159/000466705
19. Akkus Y, Pinar G. Evaluation of the prevalence, type, severity, and risk factors of urinary incontinence and its impact on quality of life among women in Turkey. *Int Urogynecol J* 2016; 27(6): 887–93. DOI: 10.1007/s00192-015-2904-5
20. Tsui A, Kuh D, Cardozo L, Davis D. Vascular risk factors for male and female urgency urinary incontinence at age 68 years from a British birth cohort study. *BJU Int* 2018; 122(1): 118–25. DOI: 10.1111/bju.14137
21. Русина Е.И. Клинико-anamnestические факторы риска смешанного недержания мочи у женщин. Журнал акушерства и женских болезней 2015; 3: 33–9. [Rusina EI. Kliniko-anamnesticheskie faktory riska smeshannogo nederzhaniya mochi u zhenshin. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei 2015; 3: 33–9 (in Russian)].
22. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисшева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист»; 2021 [Trukhan DI, Filimonov SN, Bagisheva NV. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh gematologicheskikh i endokrinnnykh zabolevaniy. Novokuznetsk: OOO «Poligrafist»; 2021 (in Russian)]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
23. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract* 2014; 20(9): 977–89. DOI: 10.4158/EP14280.PS
24. Lai HH, Helmuth ME, Smith AR et al. Symptoms of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network (LURN). Relationship Between Central Obesity, General Obesity, Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence Among Male and Female Patients Seeking Care for Their Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* 2019; 123: 34–43. DOI: 10.1016/j.urology.2018.09.012
25. Khullar V, Sexton CC, Thompson CL et al. The relationship between BMI and urinary incontinence subgroups: results from EpiLUTS. *Neurourol Urodyn* 2014; 33(4): 392–9. DOI: 10.1002/nau.22428
26. Saccomani S, Lui-Filho JF, Juliato CR et al. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: a population-based study. *Menopause* 2017; 24(9): 1065–70. DOI: 10.1097/GME.0000000000000884
27. Zacche M, Giarenis I, Thiagamoorthy G et al. Is there an association between aspects of the metabolic syndrome and overactive bladder? A prospective cohort study in women with lower urinary tract symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 217: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.002
28. Аполыхина И.А., Чернуха Г.Е., Ромих В.В., Валуева Л.Г. Ожирение как фактор риска недержания мочи у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2003; 5: 224–7. [Apolikhina IA, Chernukha GE, Romikh VV, Valueva LG. Ozhirenie kak faktor riska nederzhaniya mochi u zhenshin reproduktivnogo vozrasta. Ginekologiya. 2003; 5: 224–7 (in Russian)]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22965679>
29. Saratlija Novakovic Z, Tesija RA, Puljak L. Association between metabolic syndrome and overactive bladder: a case-control study. *Scand J Urol* 2017; 51(6): 470–3. DOI: 10.1080/21681805.2017.1354912
30. Uzun H, Zorba OÜ. Metabolic syndrome in female patients with overactive bladder. *Urology*. 2012; 79(1): 72–5. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.050
31. Uzun H, Yilmaz A, Kemik A et al. Association of insulin resistance with overactive bladder in female patients. *Int Neurourol J* 2012; 16(4): 181–6. DOI: 10.5213/inj.2012.16.4.181
32. Шарвадзе Г.Г., Марданов Б.У., Яндиева П.А., Мамедов М.Н. Гиперактивность мочевого пузыря в терапевтической практике: связь с кардиометаболическими нарушениями. Профилактическая медицина 2018; 6: 124–9. [Sharvazde GG, Mardanov BU, Yandieva RA, Mamedov MN. Giperaktivnost' mochevogo puzurya v terapevtilcheskoj praktike: svyaz' s kardiometabolicheskimi narusheniyami. Profilakticheskaya meditsina 2018; 6: 124–9 (in Russian)]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36900887>
33. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep* 2017; 6(2): 187–94. DOI: 10.1007/s13679-017-0262-y
34. Maserejian NN, Wager CG, Giovannucci EL et al. Intake of caffeinated, carbonated, or citrus beverage types and development of lower urinary tract symptoms in men and women. *Am J Epidemiol* 2013; 177(12): 1399–410. DOI: 10.1093/aje/kws411
35. Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. You are what you eat: the impact of diet on overactive bladder and lower urinary tract symptoms. *Maturitas* 2014; 79(1): 8–13. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.06.009
36. Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A et al. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn* 2017; 36(4): 876–81. DOI: 10.1002/nau.23149
37. Bradley CS, Erickson BA, Messersmith EE et al. Symptoms of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network (LURN). Evidence of the Impact of Diet, Fluid Intake, Caffeine, Alcohol and Tobacco on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *J Urol* 2017; 198(5): 1010–20. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.097
38. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и синдромов при заболеваниях почек и мочевых путей. Учебное пособие. Новокузнецк: ООО «Полиграфист»; 2018. [Trukhan DI, Filimonov SN. Differential'nyi diagnoz osnovnykh sindromov i sindromov pri zabolevaniyakh pochek i mochevykh putej. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: OOO «Poligrafist»; 2018 (in Russian)]. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_011862606/
39. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus; Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from The American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(11): 2020–6. DOI: 10.1111/jgs.12514

40. Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Macrovascular Complications and Prevalence of Urgency Incontinence in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study. *Intern Med* 2017; 56(8): 889–93. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.8063
41. Furukawa S, Sakai T, Niiya T et al. Microvascular Complications and Prevalence of Nocturia in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study. *Urology* 2016; 93: 147–51. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.017
42. Аполыхина И.А., Константинов В.В. Роль наследственности и образа жизни в развитии недержания мочи у женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4(1): 35–9. [Apolikhina IA, Konstantinov VV. Rol' nasledstvennosti i obraza zhizni v razvitií nederzhaniya mochi u zhenshchin. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005; 4(1): 35–9 (in Russian)].
43. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014; 4: 92–9. [Kuz'min IV, Shabudina NO. Patogeneticheskie osnovy razvitiya diabeticheskoi tsistopatii. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2014; 4: 92–9 (in Russian)].
44. Karoli R, Bhat S, Fatima J, Priya S. A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(4): 552–7. DOI: 10.4103/2230-8210.137518
45. Tanik N, Tanik S, Albayrak S. Association Between Overactive Bladder and Polyneuropathy in Diabetic Patients. *Int Neurourol J* 2016; 20(3): 232–9. DOI: 10.5213/inj.1632508.254
46. Akbar A, Liu K, Michos ED et al. Association of Overactive Bladder With Hypertension and Blood Pressure Control: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens* 2021; Apr: hpa1186. DOI: 10.1093/ajh/hpa1186
47. Boockvar KS, Song W, Lee S, Intrator O. Comparing Outcomes Between Thiazide Diuretics and Other First-line Antihypertensive Drugs in Long-term Nursing Home Residents. *Clin Ther* 2020; 42(4): 583–91. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.02.016
48. Waeber B, Feihl F. Are all diuretics equal for the treatment of hypertensive patients? *Rev Med Suisse* 2012; 8(353): 1699–701.
49. Asil S, Atalar E. All diuretics used in the treatment of hypertension are not the same. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(1): 94–101. DOI: 10.5543/tkda.2016.93137
50. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 2019; 37(8): 1574–86. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002088
51. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
52. Трухан Д.И., Гаврилов А.С., Мазуров А.Л. Коррекция антигипертензивной терапии у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2011; 12: 34–5. [Truhan D.I., Gavrilov A.S., Mazurov A.L. Korrekciya antigipertenzivnoj terapii u pacientok s giperaktivnym mochevym puzyrem. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* 2011; 12: 34–5 (in Russian)].
53. Alhasso A, Glazener CM, Pickard R, N'dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005(3): CD001842. DOI: 10.1002/14651858.CD001842.pub2
54. Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ, et al. Efficacy of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther* 2021; 38(11): 5452–64. DOI: 10.1007/s12325-021-01902-8
55. Staskin D, Frankel J, Varano S et al. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EM-POWUR). *J Urol* 2021; 205(5): 1421–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001574
56. Wang J, Zhou Z, Cui Y et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2019; 38(1): 22–30. DOI: 10.1002/nau.23863
57. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25(3): 196–205. DOI: 10.1111/iju.13498
58. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103. DOI: 10.1007/s00210-002-0554-x
59. Nelson CP, Gupta P, Napier CM et al. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310(3): 1255–65. DOI: 10.1124/jpet.104.067140
60. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, Oefelein MG. Trosipium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(8):1618–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02988.x
61. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, Oefelein MG. Trosipium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64(9):1294–300. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02433.x
62. Wiedemann A, Anding R, Kirschner-Hermanns R. Characteristics of urinary incontinence in the elderly. *Urologe A* 2014; 53(10): 1543–50. DOI: 10.1007/s00120-014-3608-z
63. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C et al., Groupe de recherche appliquée à la pelvi-périnéologie de la personne âgée (GRAPPA). Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol* 2014; 24(11): 672–81. DOI: 10.1016/j.purol.2014.06.003
64. Bexten M, Oswald S, Grube M et al. Expression of drug transporters and drug metabolizing enzymes in the bladder urothelium in man and affinity of the bladder spasmolytic trospium chloride to transporters likely involved in its pharmacokinetics. *Mol Pharm* 2015; 12(1): 171–8. DOI: 10.1021/mp500532x
65. Пушкарь Д.Ю., Щавелева О.Б. Спазмекс в лечении больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2003; 4: 46–9 [Pushkar' DYu, Shchavel'eva OB. Spazmek v lechenii bol'nykh s giperaktivnym mochevym puzyrem. *Urologiya* 2003; 4: 46–9 (in Russian)].
66. Мазо Е.Б., Иремашвили В.В. Троспия хлорид – четвертичный амин для лечения больных с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Consilium medicum* 2004; 7: 510–3. [Mazo EB, Iremashvili VV. Trospiya khlorid – chetvertichnyi amin dlya lecheniya bol'nykh s sindromom giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Consilium medicum* 2004; 7: 510–3 (in Russian)].
67. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64(11): 1535–40. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02493.x
68. Kranz J, Petzinger E, Geyer J. Brain penetration of the OAB drug trospium chloride is not increased in aged mice. *World J Urol* 2013; 31(1): 219–24. DOI: 10.1007/s00345-011-0803-z
69. Buser N, Ivic S, Kessler TM et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62(6): 1040–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.060
70. Zellner M, Madersbacher H, Palmtag H et al., P195 Study Group. Trospium chloride and oxybutynin hydrochloride in a german study of adults with urinary urge incontinence: results of a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose noninferiority trial. *Clin Ther* 2009; 31(11): 2519–39. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.11.005
71. Bödeker RH, Madersbacher H, Neumeister C, Zellner M. Dose escalation improves therapeutic outcome: post hoc analysis of data from a 12-week, multicentre, double-blind, parallel-group trial of trospium chloride in patients with urinary urge incontinence. *BMC Urol* 2010; 10: 15. DOI: 10.1186/1471-2490-10-15
72. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина; 2012. [Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan LYu. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabol'vaniyakh vnutrennikh organov. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012 (in Russian)].
73. Hekal IA. Drug treatment of bothersome lower urinary tract symptoms after ureteric JJ-stent insertion: A contemporary, comparative, prospective, randomised placebo-controlled study, single-centre experience. *Arab J Urol* 2016; 14(4): 262–8. DOI: 10.1016/j.aju.2016.08.004
74. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органов зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина; 2014. [Trukhan DI, Lebedev OI. Izmenenie organov zreniya pri zabol'vaniyakh vnutrennikh organov. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014 (in Russian)].
75. Трухан Д.И., Лебедев О.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органа зрения, кожи и слизистых оболочек при заболеваниях почек и мочевых путей. *Справочник поликлинического врача*. 2019; 6: 12–5. [Trukhan DI, Lebedev OI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Izme-

- neniya organa zreniya, kozhi i slizistykh obolochek pri zabolevaniyakh pochek i mochevykh putei. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2019; 6: 12–5 (in Russian)]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44249629>
76. Школьников М.Е. Спазмекс (троспия хлорид) в лечении больных ургентным недержанием мочи: новые данные. *Consilium medicum* 2011; 7: 44–7. [Shkol'nikov ME. Spazmeks (trospiya khlorid) v lechenii bol'nykh urgentnym nederzhaniem mochi: novye dannye. *Consilium medicum* 2011; 7: 44–7 (in Russian)]. 7
 77. Notz HJ, Hautumm B, Werdier D et al. Trospium chloride once daily for overactive bladder syndrome: results of a multicenter observational study. *Urologe A* 2013; 52(1): 65–70. DOI: 10.1007/s00120-012-2989-0
 78. Бабанина Г.А. Тропсиум хлорид в лечении недержания мочи у пациентов пожилого возраста. *Consilium medicum* 2004; 12: 955–8. [Babanina GA. Trospium khlorid v lechenii nederzhaniya mochi u patsientov pozhilogo vozrasta. *Consilium medicum* 2004; 12: 955–8 (in Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26592439>
 79. Кривобородов Г.Г. Ургентное недержание мочи у больных пожилород и старческого возраста. *Вестник Росздравнадзора* 2016; 4: 58–62. [Krivoborodov GG. Urgentnoe nederzhanie mochi u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Vestnik Roszdravnadzora* 2016; 4: 58–62 (in Russian)].
 80. Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н. Сохранение когнитивных функций у пациентов пожилого возраста: важность гериатрического подхода. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 5: 15–9. [Kotovskaya YuV, Ostapenko VS, Tkacheva ON. Sokhranenie kognitivnykh funktsii u patsientov pozhilogo vozrasta: vazhnost' geriatricheskogo podkhoda. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2017; 5: 15–9 (in Russian)].
 81. Мазо Е.Б., Бабанина Г.А. Троспиум хлорид (спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений. *Урология*. 2007; 3: 15–9 [Mazo EB, Babanina GA. Trospii khlorid (spazmeks) v lechenii simptomov nizhnikh mochevykh putei u bol'nykh s neurogennym giperaktivnym mochevym puzyrem vsledstvie vertebrogennykh porazhenii. *Urologiya*. 2007; 3: 15–9 (in Russian)]. Режим доступа: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.spasmex.ru%2Fuserfiles%2Ffile%2Fmazovvertebragen.doc&wdOrigin=BROWSELINK>
 82. Шварц П.Г., Кадыхов А.С., Шведков В.В. и др. Опыт применения тропсия хлорида у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. *Урология*. 2009; 5: 24. [Shvarts PG, Kadykov AS, Shvedkov VV et al. Opyt primeneniya trospiya khlorida u bol'nykh s neurogennoi detruzornoj giperaktivnost'yu. *Urologiya* 2009; 5: 24 (in Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13074778>
 83. Лузанова Е.И., Вельская Г.Н., Шалашов В.А. Особенности диагностики и лечения тазовых нарушений у больных рассеянным склерозом. *Урология* 2011; 6: 16–20. [Luzanova EI, Vel'skaya GN, Shalashov VA. Osobennosti diagnostiki i lecheniya tazovykh narushenii u bol'nykh rassseyannym sklerozom. *Urologiya* 2011; 6: 16–20 (in Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17262943>
 84. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С., Школьников М.Е. Высокие дозы тропсия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС. *Consilium Medicum* 2015; 12: 64–7. [Krivoborodov GG, Tur EI, Efremov NS, Shkol'nikov ME. Vysokie dozy trospiya khlorida u bol'nykh s giperaktivnym mochevym puzyrem vsledstvie neurologicheskikh zabolevanii. dannye mul'titsentrovoi nablyudatel'noi programmy RESURS. *Consilium Medicum* 2015; 12: 64–7 (in Russian)].
 85. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Троспия хлорид в лечении гиперактивного мочевого пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы "РЕСУРС"). *Consilium Medicum* 2016; 7: 55–9. [Krivoborodov GG, Tur EI, Efremov NS. Trospiya khlorid v lechenii giperaktivnogo mochevogo puzyrya u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s neurologicheskimi zabolevaniyami (dannye mnogotsentrovoi nablyudatel'noi programmy "RESURS"). *Consilium Medicum* 2016; 7: 55–9 (in Russian)].
 86. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С., Школьников М.Е. Высокие дозы тропсия хлорида у больных с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем. данные мультицентровой масштабной наблюдательной программы «РЕСУРС». *Урология* 2016; 4: 29–34. [Krivoborodov GG, Tur EI, Efremov NS, Shkol'nikov ME. Vysokie dozy trospiya khlorida u bol'nykh s idiopaticheskim giperaktivnym mochevym puzyrem. dannye mul'titsentrovoi masshtabnoi nablyudatel'noi programmy "RESURS". *Urologiya* 2016; 4: 29–34 (in Russian)].
 87. Данилов В.В., Данилова Т.И. М-холинолитик спазмекс и его роль в предоперационной подготовке больных с недержанием мочи. *Урология* 2007; 1: 33–40. [Danilov VV, Danilova TI. M-kholinolitik spazmeks i ego rol' v predoperatsionnoi podgotovke bol'nykh s nederzhaniem mochi. *Urologiya* 2007; 1: 33–40 (in Russian)].
 88. Школьников М.Е., Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. и др. Троспия хлорид в комплексном лечении женщин с пролапсом гениталий и гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2008; 5: 16–9. [Shkol'nikov ME, Mazo EB, Krivoborodov GG et al. Trospiya khlorid v kompleksnom lechenii zhenshchin s prolapsom genitalii i giperaktivnym mochevym puzyrem. *Urologiya* 2008; 5: 16–9 (in Russian)].
 89. Школьников М.Е., Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. и др. Применение тропсия хлорида в комплексной терапии женщин с сочетанием пролапса гениталий и синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2011; 1: 26–8. [Shkol'nikov ME, Mazo EB, Krivoborodov GG et al. Primenenie trospiya khlorida v kompleksnoi terapii zhenshchin s sochetaniem prolapsa genitalii i sindroma giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* 2011; 1: 26–8 (in Russian)].
 90. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Лучинский С.А. и др. Роль тропсия хлорида в лечении женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Гинекология* 2012; 4: 83–6. [Shkol'nikov ME, Krivoborodov GG, Luchinskii SA et al. Rol' trospiya khlorida v lechenii zhenshchin s sindromom giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Ginekologiya* 2012; 4: 83–6 (in Russian)].
 91. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Лучинский С.А. и др. Новые тенденции фармакотерапии женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Фарматека* 2012; 12: 31–5. [Shkol'nikov ME, Krivoborodov GG, Luchinskii SA et al. Novye tendentsii farmakoterapii zhenshchin s sindromom giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Farmateka* 2012; 12: 31–5 (in Russian)].
 92. Данилова Т.И., Данилов В.В., Лучинский С.А., Данилов В.В. (мл.). Расстройства мочеиспускания и сексуальные дисфункции у женщин: вопросы назначения м-холинолитика спазмекса. *Фарматека* 2012; 12: 90–5. [Danilova TI, Danilov VV, Luchinskii SA, Danilov VV (ml.). Rasstroistva mocheispuskaniya i seksual'nye disfunktsii u zhenshchin: voprosy naznacheniya m-kholinolitika spazmeks. *Farmateka* 2012; 12: 90–5 (in Russian)].
 93. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Диагностика и лечение у женщин со смешанными формами недержания мочи. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2012; 3: 61–6. [Neimark AI, Razdorskaya MV. Diagnostika i lechenie u zhenshchin so smeshannymi formami nederzhaniya mochi. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* 2012; 3: 61–6 (in Russian)].
 94. Данилов В.В., Лучинский С.А., Данилова Т.И. Женские сексуальные дисфункции и расстройства мочеиспускания. *Гинекология* 2013; 3: 58–61. [Danilov VV, Luchinskii SA, Danilova TI. Zhenskie seksual'nye disfunktsii i rasstroistva mocheispuskaniya. *Ginekologiya* 2013; 3: 58–61 (in Russian)].
 95. Данилов В.В., Лучинский С.А., Данилов В.В. и др. М-холинолитики и вопросы назначения терапии при синдроме императивного мочеиспускания. *Гинекология* 2013; 1: 34–7. [Danilov VV, Luchinskii SA, Danilov VV. et al. M-kholinolitiki i voprosy naznacheniya terapii pri sindrome imperativnogo mocheispuskaniya. *Ginekologiya* 2013; 1: 34–7 (in Russian)].
 96. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Лучинский С.А. и др. Место м-холинолитиков в лечебно-диагностической технологии ведения женщин с недержанием мочи. *Гинекология* 2014; 4: 50–3. [Danilov VV, Vol'nykh IYu, Luchinskii SA et al. Mesto m-kholinolitikov v lechebno-diagnosticheskoi tekhnologii vedeniya zhenshchin s nederzhaniem mochi. *Ginekologiya* 2014; 4: 50–3 (in Russian)].
 97. Geller EJ, Dumond JB, Bowling JM et al. Effect of Trospium Chloride on Cognitive Function in Women Aged 50 and Older: A Randomized Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017; 23(2): 118–23. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000374
 98. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р. и др. Недержание мочи: методы лечения. *Гинекология* 2018; 1: 92–5. [Il'ina IYu, Dobrokhotova YuE, Narimanova MR et al. Nederzhanie mochi: metody lecheniya. *Ginekologiya* 2018; 1: 92–5 (in Russian)].
 99. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Современные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиат-*

- рия. Приложение к журналу *Consilium Medicum* 2004; 1: 33–8. [Korovina NA, Zakharova IN, Mumladze EB et al. *Sovremennye podkhody k lecheniyu infektsii mochevoi sistemy u detei. Peditriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* 2004; 1: 33–8 (in Russian)].
100. Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Эффективность применения препарата «Спазмекс» при нестабильном мочевоом пузыре у детей. *Педиатр* 2004; 2: 48–53. [Osipov IB, Lebedev DA. *Effektivnost' primeniya preparata "Spazmeks" pri nestabil'nom mochevom puzyre u detei. Peditr.* 2004; 2: 48–53 (in Russian)].
101. Новожиллов Е.В., Янковой В.В., Малаев А.А., Завгородний В.Н. Неинвазивный уродинамический мониторинг в оценке эффективности консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Дальневосточный медицинский журнал* 2009; 3: 58–60. [Novozhilov EV, Yanovoi VV, Malaev AA, Zavgorodnii VN. *Neinvazivnyi urodinamicheskii monitoring v otsenke effektivnosti konservativnogo lecheniya giperaktivnogo mochevogo puzrya u detei. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* 2009; 3: 58–60 (in Russian)].
102. Fahmy A, Youssif M, Rhashad H et al. Combined low-dose antimuscarinics for refractory detrusor overactivity in children. *J Pediatr Urol* 2016; 12(4): 219. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.023
103. MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA et al. Safety and efficacy of once-daily trospium chloride extended-release in male patients with overactive bladder. *Urology* 2011; 77(1): 24–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.469
104. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Троспия хлорид (Спазмекс) в лечении больных гиперактивным мочевоым пузырем. *Consilium medicum* 2011; 7: 16–8. [Shkol'nikov ME, Krivoborodov GG, Efremov NS. *Trospiya khlorid (Spazmeks) v lechenii bol'nykh giperaktivnym mochevoym puzyrem. Consilium medicum* 2011; 7: 16–8 (in Russian)].
105. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Роль троспия хлорида (Спазмекс) в лечении мужчин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и аденомой предстательной железы. *Consilium medicum* 2012; 7: 43–6. [Shkol'nikov ME, Krivoborodov GG, Efremov NS. *Rol' trospiya khlorida (Spazmeks) v lechenii muzhchin s simptomami giperaktivnogo mochevogo puzrya i adenomoi predstatel'noi zhelezy. Consilium medicum.* 2012; 7: 43–6 (in Russian)].
106. Применение троспия хлорида (Спазмекс®) у мужчин в амбулаторной урологии. *Справочник поликлинического врача* 2014; 12: 46–9. [Primenenie trospiya khlorida (spazmeks®) u muzhchin v ambulatortnoi urologii. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2014; 12: 46–9 (in Russian)].
107. Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, Kosilova L. Additional correction of OAB symptoms by two anti-muscarinics for men over 50 years old with residual symptoms of moderate prostatic obstruction after treatment with Tamsulosin. *Aging Male* 2015; 18(1): 44–8. DOI: 10.3109/13685538.2014.951922
108. Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Effectiveness of Solifenacin and Trospium for Managing of Severe Symptoms of Overactive Bladder in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Mens Health* 2016; 10(2): 157–63. DOI: 10.1177/1557988315595692
109. Kosilov K, Loparev S, Kuzina I et al. The effective tool for self-assessment of adherence to treatment in patients with benign prostatic obstruction and overactive bladder symptoms. *Aging Male* 2017; 20(1): 39–44. DOI: 10.1080/13685538.2016.1247435
110. Yan M, Xue P, Wang K et al. Does combination therapy with tamsulosin and trospium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(9): 714–21. DOI: 10.1007/s00066-017-1162-5
111. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. и др. Применение м-холинблокаторов в комплексном лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Фарматека* 2013; 3: 57–60. [Glybochko PV, Alyaev YuG, Vinarov AZ et al. *Primenenie m-kholinoblokatorov v kompleksnom lechenii nederzhaniya mochi posle radikal'noi prostatektomii. Farmateka* 2013; 3: 57–60 (in Russian)].
112. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Бреусов А.А. Гиперактивный мочевоый пузырь как маска хронического простатита. *Урология* 2012; 6: 43–6. [Kul'chavenya EV, Brizhatyuk EV, Breusov AA. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr' kak maska khronicheskogo prostatita. Urologiya* 2012; 6: 43–6 (in Russian)].
113. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., Данилов В.В. Вопросы назначения м-холинолитиков после операции синтетического слинга у женщин. *Consilium Medicum* 2017; 7: 45–9. [Danilov VV, Vol'nykh IYu, Danilov VV, Danilov VV. *Voprosy naznacheniya m-kholinolitikov posle operatsii sinteticheskogo slinga u zhenshchin. Consilium Medicum* 2017; 7: 45–9 (in Russian)].
114. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А. и др. Расстройство мочеиспускания после родов: методы коррекции. *Consilium Medicum* 2018; 6: 66–9. [Il'ina IYu, Dobrokhotova YuE, Chikishcheva AA et al. *Rasstroistva mocheispuskaniya posle rodov: metody korrektsii. Consilium Medicum* 2018; 6: 66–9 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69
115. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология* 2020; 5: 99–105. [Kul'chavenya E.V. *Novyi podkhod k ponimaniyu patogeneza i k lecheniyu infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy mocheполовой sistemy. Urologiya* 2020; 5: 99–105 (in Russian)]. DOI: 10.18565/urology.2020.5.99-105
116. Кульчавеня Е.В. Мочевоый пузырь и кишечник – друзья или враги? Клинический разбор в общей медицине 2020; 3: 39–44. [Kul'chavenya EV. *Mochevoi puzyr' i kishchnik – druz'ya ili vragi? Klinicheskii razbor v obshchei meditsine* 2020; 3: 39–44 (in Russian)]. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00022
117. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевоый пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? *Урология* 2021; 1: 120–5. [Kul'chavenya EV, Kholtobin DP. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr' u slozhnogo patsienta: kakoi preparat vybrat? Urologiya* 2021; 1: 120–5 (in Russian)]. DOI: 10.18565/urology.2021.1.120-125
118. Данилов В.В. Феномен детрузорной гиперактивности как проявление патологического вегетативного рефлекса. *Фарматека* 2021; 3: 113–9. [Danilov VV. *Fenomen detruzornoj giperaktivnosti kak proyavlenie patologicheskogo vegetativnogo refleksa. Farmateka* 2021; 3: 113–9 (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.113-119

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Чуянова Юлия Сергеевна – врач общей практики БУЗОО ГБ №3 г. Омска. E-mail: ya.svistunova123@yandex.ru

Yulia S. Chuyanova – general practitioner, City Hospital №3, Omsk. E-mail: ya.svistunova123@yandex.ru

Макушин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. урологическим отд-нием Западно-Сибирского медицинского центра ФГБУЗ ФМБА России. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID 0000-0001-6401-0687

Dmitry G. Makushin – Cand. Sci. (Med.), West Siberian medical center FMBA of Russia. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID 0000-0001-6401-0687

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021

Случаи кетоацидоза на фоне приема сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера у пациентов с сахарным диабетом

Д.Ш. Авзалетдинова¹, И.З. Хабибуллина¹, О.Ю. Ибрагимова^{1,2}, Т.В. Моругова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

² ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

hyppocrat@mail.ru

Аннотация

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее распространенное неотложное состояние при сахарном диабете, требующее госпитализации и приводящее к летальному исходу. Наиболее частыми причинами ДКА являются наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, а также нарушение режима инсулинотерапии. С появлением сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа стали регистрироваться единичные случаи связанного с их приемом ДКА.

В данной статье описаны 4 случая кетоацидоза, возникшего на фоне приема сахароснижающего препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 и 1 типов.

Ключевые слова: сахарный диабет, кетоацидоз, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, дапаглифлозин.

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Хабибуллина И.З., Ибрагимова О.Ю., Моругова Т.В. Случаи кетоацидоза на фоне приема сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера у пациентов с сахарным диабетом. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 24–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00104

The clinical cases of ketoacidosis in patients with 2 type diabetes treated with inhibitors of sodium-glucose co-transporter

Diana Sh. Avzaletdinova¹, Ilmira Z. Khabibulluna¹, Olga Y. Ibragimova^{1,2}, Tatiana V. Morugova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² City Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

hyppocrat@mail.ru

Abstract

The diabetic ketoacidosis (DKA) is the most frequent urgent condition in patients with diabetes mellitus which requires hospitalization and results to mortality. The most common causes of DKA are the presence of concomitant diseases in diabetic patients, as well as the violation of the insulin therapy regimen.

With the appearance of hypoglycemic drugs from the group of sodium-glucose co-transporter inhibitors (iSGLT2), isolated cases of DKA associated with their intake began to be recorded.

This article describes 4 cases of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus taking dapagliflozin which is a hypoglycemic drug from the group of inhibitors of the sodium-glucose co-transporter.

Key words: diabetes mellitus, ketoacidosis, sodium-glucose co-transporter inhibitors, dapagliflozin.

For citation: Avzaletdinova D.Sh., Khabibulluna I.Z., Ibragimova O.Y., Morugova T.V. The clinical cases of ketoacidosis in patients with 2 type diabetes treated with inhibitors of sodium-glucose co-transporter. Clinical review for general practice. 2021; 9: 24–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00104

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ2) представляют собой последний зарегистрированный класс сахароснижающих препаратов, уменьшающих не только уровень глюкозы в крови, но и массу тела и систолическое артериальное давление, а также продемонстрировавших эффективность с точки зрения снижения сердечно-сосудистых рисков [1, 2].

В настоящее время в РФ доступно несколько препаратов из группы ИНГТ2 – дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин. К побочным эффектам ИНГТ2 относятся генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей, развитие эугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА) и гипотензии

[3]. ИНГТ2 увеличивают выделение глюкозы с мочой путем блокирования ее реабсорбции в проксимальных канальцах почек, таким образом, ожидаемо, что они увеличивают риск мочеполовых инфекций [4].

Риск гипогликемий, связанных с использованием ИНГТ2, низкий, если только они не назначаются совместно с препаратами инсулина или препаратами сульфонилмочевины. Это подтверждается данными метаанализов [5–7].

По результатам постмаркетингового применения ИНГТ2 сообщалось о серьезных случаях ДКА, которые требовали посещения отделения неотложной помощи и/или госпитализации [8].

Большинство пациентов имели сахарный диабет 2 типа (СД 2), однако сообщалось о случаях ДКА у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), что подразумевало использование данных препаратов off-label [9, 10]. У пациентов с СД 2 частота развития ДКА составила 0,52 и 0,76 на 1000 пациентов для 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [11]. При этом ДКА встречался менее чем у 0,1% пациентов с СД 2, получавших дапаглифлозин или эмпаглифлозин [12]. Off-label использование ИНГТ2 у пациентов с СД 1 постепенно растет, поскольку ИНГТ2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [13]. Сообщается, что частота ДКА составила 4,3 и 6,0% у пациентов с СД 1, получавших 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [10].

Дапаглифлозин (Форсига®) – первый ИНГТ2, зарегистрированный в России в августе 2014 г. Являясь мощным селективным обратимым ИНГТ2, дапаглифлозин снижает реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, что приводит к выведению ее почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД 2 [14].

Одним из важных дополнительных механизмов действия дапаглифлозина является улучшение функции β-клеток поджелудочной железы, что может объясняться уменьшением глюкозотоксичности. Исследование A. Megovci и соавт. показало, что снижение концентрации глюкозы плазмы крови за счет глюкозурии под действием дапаглифлозина способствует улучшению функции β-клеток и уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 [15].

В среднем при приеме дапаглифлозина выводится примерно 70 г глюкозы в сутки, что сопровождается потерей 280 ккал. Потеря калорий приводит к появлению отрицательного энергетического баланса и, как следствие, – к снижению массы тела. Доказанное устойчивое снижение массы тела на фоне применения дапаглифлозина является одним из его самых значимых с клинической точки зрения преимуществ, поскольку целый ряд сахароснижающих препаратов способствует увеличению массы тела у пациентов с СД 2, большинство из которых уже имеют избыточную массу тела или ожирение.

В нескольких публикациях сообщается о развитии редких случаев ДКА на фоне приема ингибиторов ИНГТ2 [16, 17]. Летальность при ДКА составляет, по данным различных авторов, 4–6%. Именно поэтому своевременная диагностика, лечение, а также профилактика развития ДКА являются важными и актуальными задачами, а описание новых клинических случаев ДКА на фоне приема ИНГТ2 будут способствовать ее решению.

Цель статьи – анализ причин развития ДКА у пациентов, получающих терапию ИНГТ2, для определения

возможных мер профилактики развития ДКА, на примере 4 клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациент Г., 41 год, доставлен в Городскую клиническую больницу (ГКБ) №21 г. Уфы в экстренном порядке машиной скорой медицинской помощи. На момент поступления предъявлял жалобы на общую слабость, жажду и сухость во рту, боли в животе, тошноту. Со слов пациента, страдает сахарным диабетом 2 года. Принимает метформин, гликлазид, дапаглифлозин. Отмечает ухудшение состояния в течение последних 7 дней, когда начались вышеуказанные жалобы, нестабильность гликемии, повышение глюкозы крови до 32 ммоль/л. Резкие боли в животе появились примерно за 2 ч до вызова бригады скорой медицинской помощи. Диагноз при поступлении: сахарный диабет неуточненный. Госпитализирован в эндокринологическое отделение.

Объективные данные

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура тела 36,0°C. Положение тела вынужденное, на каталке. Телосложение нормостеническое.

Рост 176 см. Масса тела 60 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 19,5 кг/м². Пониженного питания. Кожа сухая. Зев спокоен. Миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствуют. Носовое дыхание свободное, грудная клетка правильной формы, перкуторно ясный легочный звук, над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания (ЧД) 19–20 в минуту. Пульс 100 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление (АД) 100/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту. Язык сухой, чистый. Живот округлой формы, участвует в акте дыхания; при пальпации мягкий, болезненный в подреберьях; печень и селезенка не увеличены; стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез не увеличен. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен справа и слева.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Общий анализ крови: лейкоциты – 4,2×10⁹/л (референсные значения 4,0–9,0×10⁹/л), гемоглобин – 127 г/л (референсные значения 130–160 г/л), эритроциты – 4,12×10¹²/л (референсные значения 4,0–5,0×10¹²/л), тромбоциты – 233×10⁹/л (референсные значения 180,0–320,0×10⁹/л). Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 4% (референсные значения 1–6%), сегментоядерные нейтрофилы – 56% (референсные значения 47–72%), эозинофилы – 1% (референсные значения 0–5%), лимфоциты – 31% (референсные значения 19–45%), моноциты – 8% (референсные значения 4–11%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 2 мм/ч (референсные значения 2–10 мм/ч).

Таблица 1. Суточные колебания гликемии капиллярной крови в динамике, ммоль/л
 Table 1. Dynamic changes in the daily fluctuations of capillary blood glucose, mmol/L

Дата	8:00	11:00	13:00	15:00	18:00	22:00
2-й день	-	7,3	6,8	9,0		
3-й день	5,6	8,9	7,0	10,1		
4-й день	9,2	11,1	8,8	-		
9-й день	12,5	23,7	16,1	15,2		
11-й день	11,8	18,2	14,3	15,0		
13-й день	11,5	18,2	16,2	15,2		
16-й день	7,5	9,2	6,2	7,7		
17-й день	7,2	14,5	11,3	-	8,4	8,27
18-й день	6,0					

Таким образом, в общем анализе крови не выявлено клинически значимых изменений.

Уровень HbA_{1c} при поступлении: 14,2% (референсные значения 4,27–6,07%). Показатель HbA_{1c} превышает целевой диапазон для данного пациента (менее 6,5%), что позволяет предположить предшествующую длительную декомпенсацию углеводного обмена.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 30,8 Ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 51,4 Ед/л (референсные значения до 38 Ед/л), общий белок – 65,1 г/л (референсные значения 65–85 г/л), общий билирубин – 7,1 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), креатинин – 89,9 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), мочевины – 6,77 ммоль/л (референсные значения 2,50–8,32 ммоль/л), альбумин – 35,0 г/л (референсные значения 35,0–50,0 г/л), фосфор – 0,90 ммоль/л (референсные значения 0,70–1,60 ммоль/л), кальций – 2,16 ммоль/л (референсные значения 2,02–2,6 ммоль/л), холестерин – 7,99 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), калий – 4,41 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,2 ммоль/л), натрий – 137,6 ммоль/л (референсные значения 135–150 ммоль/л). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД–ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) составила 91 мл/мин/1,73².

Вышеуказанные данные свидетельствовали о незначительном повышении уровня АСТ и гиперхолестеринемии.

Биохимический анализ крови в динамике: АЛТ – 37,1 Ед/л, АСТ – 54,5 Ед/л, уровни триглицеридов – 1,66 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 2,28 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 0,97 ммоль/л, холестерина – 4,70 ммоль/л.

Коагулограмма (при поступлении): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 27,7 с (референсные значения 22,0–33,0 с), международное нормализованное отношение (МНО) 0,75 (референсные значения 0,8–1,3), протромбиновый индекс (ПТИ) 128,8% (референсные значения 70,0–130,0%), фибриноген 4,2 г/л (референсные значения 2,0–4,0 г/л).

Коагулограмма (на 5-й день госпитализации): АЧТВ 24,4 с (референсные значения 22,0–33,0 с), МНО

0,85 (референсные значения 0,8–1,3), ПТИ 116,6% (референсные значения 70,0–130,0%), фибриноген 1,9 г/л (референсные значения 2,0–4,0 г/л).

С-пептид крови: 28,06 пмоль/л (референсные значения 260–1730 пмоль/л). Низкий уровень С-пептида свидетельствовал о недостаточной инсулинпродуцирующей функции β -клеток, что более характерно для СД 1.

Гликемия при поступлении – 7,83 ммоль/л.

Суточные колебания гликемии капиллярной крови в динамике представлены в табл. 1.

Общий анализ мочи при поступлении: цвет соломенно-желтый, прозрачная, удельный вес – 1030, реакция – 5,0, белок 30 мг/дл, глюкоза 1000 мг/дл (4+), кетоны 150 мг/дл (3+).

Анализ мочи на сахар и ацетон (на 4-й день госпитализации): удельный вес 1022, сахар 4+, ацетон 2+.

Анализ мочи на сахар и ацетон (на 10-й день госпитализации): удельный вес 1022, сахар 4+, ацетона нет.

Микроальбуминурия (на следующий день после поступления) – 5 г/л.

Моча по Нечипоренко (на 2-й день госпитализации): лейкоциты – 1500 (референсные значения 0–2000), эритроциты – 2250 (референсные значения 0–1000) в 1 мл.

Моча по Нечипоренко (на 4-й день госпитализации): лейкоциты – 750, эритроциты – 0 в 1 мл.

Фиброзофагогастродуоденоскопия: эрозивный эзофагит, эрозивный гастродуоденит, косвенные признаки панкреатита.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, косвенные признаки хронического бронхита.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: диффузные изменения печени, почек. Небольшое расширение лоханки правой почки. В мочевом пузыре 800 мл на момент осмотра, стенки не утолщены, контуры ровные, патологических эхо-структур не выявлено, содержимое со взвесью. В области верхнего полюса селезенки скудное количество свободной жидкости.

Рентгенография органов брюшной полости: на рентгенограммах органов брюшной полости без видимой костно-суставной патологии. Неравномерная пневматизация петель тонкого и толстого кишечника.

В правом фланге брюшной полости единичные горизонтальные уровни.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 76 в минуту. Электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная. Метаболические изменения в миокарде.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей: артерии нижних конечностей проходимы с обеих сторон, кровотоки магистральный неизмененный, скоростные показатели без отклонений от нормативных величин.

Консультирован хирургом, урологом, нефрологом, данных за острую патологию не выявлено.

Пульмонолог: хронический бронхит, средней тяжести, обострение. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Рекомендованы антибактериальная и отхаркивающая терапия, физиолечение.

Проводилось лечение.

Дробная инсулинотерапия – инсулин короткого действия подкожно по 2 Ед 5 раз в день, далее по 6 Ед 3 раза в день под контролем гликемии до купирования кетоза, с последующим переводом на интенсифицированную инсулинотерапию: инсулин Апидра по ХЕ (2:1,5:1) подкожно и Лантус в 22 ч 20 Ед подкожно с титрацией доз.

Инфузионная терапия – 5% раствор глюкозы 250 мл, физиологический раствор 0,9% 1,0 л с витаминами группы В, раствор пентоксифиллина 2% 5 мл внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора, раствор фуросемида 2 мл внутривенно струйно.

Проводилась также спазмолитическая, противорвотная и антибактериальная терапия: раствор дротавина по 2 мл внутримышечно 2 раза в день, раствор метоклопрамида по 2 мл внутримышечно 2 раза в день, левофлоксацин per os по 400 мг 2 раза в день.

Пациент выписан с диагнозом: СД 1, декомпенсация. Целевая гликемия натощак до 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды до 8 ммоль/л. Целевой HbA_{1c} до 6,5%. Осложнения: Кетоз. Дистальная полинейропатия, сенсомоторная симметричная форма. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С1А3. Гепатоз. Сопутствующие: Хронический бронхит, средней тяжести, обострение. Дыхательная недостаточность 1. Состояние при выписке: удовлетворительное. Показатели гликемии в пределах целевых значений.

В данном клиническом случае имела место изначально неверная оценка состояния углеводного обмена пациента при манифестации заболевания. Пациенту был установлен диагноз СД 2, вследствие чего и был назначен препарат дапаглифлозин. На самом же деле у пациента имел место СД 1, при котором назначение дапаглифлозина и других ИНГТ2 противопоказано.

Клинический случай 2

Пациентка С., 63 года, поступила в эндокринологическое отделение ГКБ №21 в плановом порядке с диагнозом: инсулиннезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями. Амбулаторно было проведено обследование: консультация невролога с заключе-

нием: цереброваскулярное заболевание, хроническая ишемия головного мозга 2 стадии с вестибулоатактическим синдромом; консультация офтальмолога с заключением: диабетическая ретинопатия, HbA_{1c} – 6,42%, холестерин – 6,25 ммоль/л.

При поступлении предъявляла жалобы на сухость во рту и жажду, общую слабость, парестезии в конечностях. Со слов пациентки, считает себя больной с 2014 г., когда был поставлен диагноз СД 2. Получает комбинированную сахароснижающую терапию (перорально – метформин 1000 мг в день, вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в день, гликлазид 120 мг в день, дапаглифлозин 10 мг в день; инсулин Левемир подкожно 16 Ед в день).

Объективные данные

При поступлении состояние удовлетворенное. Сознание ясное. Температура тела 36,0°C. Положение активное, ходит сама. Телосложение правильное.

Рост 164 см. Масса тела 74 кг. ИМТ 27,5 кг/м². Удовлетворительного питания. Кожа чистая. Зев спокоен. Миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствуют. Носовое дыхание свободное, грудная клетка правильной формы, перкуторный звук ясный, легочный, над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Пульс 76 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. АД 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 76 в минуту. Язык влажный, чистый; живот округлой формы, не участвует в акте дыхания; при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены; стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез не увеличен. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен справа и слева.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Биохимическое исследование крови: креатинин – 60 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), неорганический фосфор – 1,17 ммоль/л (референсные значения 0,7–1,6 ммоль/л), общий белок – 60,2 г/л (референсные значения 65–85 г/л), общий билирубин – 8,0 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), триглицериды – 0,22 ммоль/л (референсные значения до 1,71 ммоль/л), холестерин – 5,68 ммоль/л (референсные значения до 5,2 ммоль/л), АЛТ – 19,4 Ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), АСТ 14,6 – Ед/л (референсные значения до 38 Ед/л). Расчетная СКФ по формуле СКД–ЕРІ составила 93 мл/мин/1,73².

Общий анализ крови: лейкоциты 5,7×10⁹/л (референсные значения 4,0–9,0×10⁹/л), эритроциты 4,5×10¹²/л (референсные значения 3,8–5,2×10¹²/л), тромбоциты 161,0×10⁹/л (референсные значения 180,0–320,0×10⁹/л)

Общий анализ мочи: белок, аскорбиновая кислота, билирубин, нитриты, эритроциты отсутствуют, рН мочи – 5,5.

Таблица 2. Гликемический профиль пациентки С., 63 лет, ммоль/л
Table 2. Glycemic profile of female patient S. aged 63, mmol/L

Дата	8:00	11:00	13:00	15:00
1-й день	7,2	3,5	4,3	6,9
2-й день	7,5	-	-	-
7-й день	5,6	9,8	6,4	8,8
9-й день	5,3	5,6	5,7	6,5

Моча по Нечипоренко: лейкоциты – 250 (референсные значения 0–2000), эритроциты – 250 (референсные значения 0–1000) в 1 мл.

Коагулограмма: АЧТВ – 29,6 с (референсные значения 22,0–33,0 с), ПТИ – 112,04% (референсные значения 70,0–130,0%), МНО – 0,88 (референсные значения 0,8–1,3), фибриноген – 2,9 г/л (референсные значения 2,0–4,0 г/л).

НbA_{1c} (при поступлении) – 5,0%.

Гликемический профиль представлен в табл. 2.

Анализ мочи на сахар и ацетон (при поступлении): сахар – 4+4+4+, ацетон – 2+2+2+.

Анализ мочи на сахар и ацетон (через два дня после поступления): сахар – 1+, ацетона нет.

ЭКГ: эктопический предсердный ритм с ЧСС 71 в минуту. ЭОС нормальная. Умеренные нарушения процессов реполяризации.

УЗДС (артерий и вен) нижних конечностей: кровоток по артериям нижних конечностей магистральный, неизменный.

Проводилось лечение.

Дробная инсулинотерапия – инсулин короткого действия под контролем гликемии до купирования кетоза, с последующим переводом на интенсифицированную схему инсулинотерапии: инсулин Новорапид по ХЕ (1:1) подкожно, инсулин Левемир в 22 ч 16 Ед подкожно, с коррекцией доз под контролем гликемии. При выписке рекомендована комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами (метформин 1000 мг в день, гликлазид 120 мг в день) и инсулином Левемир 16 Ед в день подкожно.

Инфузионная терапия – раствор Тиопента 600 мг внутривенно капельно, раствор пентоксифиллина 2% – 5,0 внутривенно капельно, раствор Милдронат 5,0 внутривенно струйно, раствор Мексидол 2,0 внутримышечно.

Для коррекции сопутствующих заболеваний: омега-3 20 мг по 1 таблетке 2 раза в день, карбамазепин 200 мг 1 таблетка вечером, магнитотерапия нижних конечностей, Д'Арсонваль на голени.

Пациентка выписана с диагнозом: СД 2, инсулинозависимый, декомпенсация. Целевая гликемия натощак до 7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды 10,0 ммоль/л, НbA_{1c} до 7,5%. Осложнения: Дистальная полинейропатия, сенсорная симметричная форма. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия. Энцефало-

патия. Дислипидемия. Кетоз. Состояние при выписке удовлетворительное. Показатели гликемии в пределах целевых значений.

Заключение. Данная пациентка получала одновременно 5 сахароснижающих препаратов, что, по-видимому, приводило к развитию гипогликемий. Как известно, в условиях гипогликемии также имеется склонность к накоплению кетонов в крови, что в данной ситуации усугубилось приемом дапаглифлозина.

Клинический случай 3

Пациент Г., 39 лет, поступил в ГКБ №21 по направлению поликлиники с диагнозом: СД 2. Кетоз. Хроническая почечная недостаточность. При осмотре предъявлял жалобы на горечь во рту, тошноту, потерю аппетита и веса на 25 кг за год, жажду, парестезии в конечностях. Из анамнеза известно, что на момент поступления болен СД 2 типа в течение года, принимал дапаглифлозин и метформин. Повышение сахара в крови отмечал постепенно около 6 мес, резкое ухудшение самочувствия произошло накануне – появились рвота, боли в животе. Вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ №21, затем переведен в отделение эндокринологии для коррекции углеводного обмена.

Объективные данные

При поступлении в эндокринологическое отделение состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Температура тела 36,6°C. Положение активное. Телосложение нормостеническое.

Рост 174 см. Масса тела 82 кг. ИМТ 27,5 кг/м². Кожа физиологической окраски и влажности. Зев спокоен. Миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствуют. Носовое дыхание свободное, грудная клетка правильной формы, перкуторный звук ясный, легочный, над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Пульс 70 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. АД 150/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 111 в минуту. Язык влажный, чистый; живот округлой формы, не участвует в акте дыхания; при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены; стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез не увеличен. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен справа и слева. Был выставлен предварительный диагноз: СД 2, инсулинозависимый, декомпенсация. Осложнение: Кетоацидоз. Диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Общий анализ крови пациента представлен в табл. 3.
Коагулограмма: АЧТВ 28,1 с (референсные значения 22,0–33,0 с), фибриноген 3,8 г/л (референсные значения 2,0–4,0 г/л), МНО 0,93, протромбин (по Квику) 107,7% (референсные значения 70,0–130,0%).

Таблица 3. Общий анализ крови пациента Г., 39 лет
Table 3. Complete blood count of patient G. aged 39

Дата	WBC, 10 ⁹ /л	RBC, 10 ¹² /л	HGB, г/л	HCT, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/дл	PLT, 10 ⁹ /л	LYMPH, %
При поступлении	7,9	5,10	212	40,2	79	41,5	52,7	233	51,8
3-й день	6,5	4,93	255	43,1	87,5	51,7	59,1	203	51,3
14-й день	4,41	4,38	127	40,3	92,0	29,0	31,5	194	39,5
Референсные значения	4,0–9,0	4,0–5,0	130–160	32,0–42,0	73,0–85,0	25,0–31,0	32,0–37,0	180–320	33,0–55,0

Таблица 4. Гликемический профиль пациента Г., 39 лет, ммоль/л
Table 4. Glycemic profile of patient G. aged 39, mmol/L

Дата	8:00	11:00	13:00	15:00	18:00	20:30	22:00	3:00
3-й день	8,2	4,9	6,5	7,8	-	-	-	-
4-й день	13,1	-	10,8	9,0	-	-	-	-
6-й день	-	-	-	-	18,6	16,8	19,8	21
7-й день	14,1	-	-	-	-	-	-	-
8-й день	-	-	-	-	17,8	15,6	24,1	16,0
9-й день	14,5	18,9	16,3	-	-	-	-	-
14-й день	4,1	7,4	3,1	8,1	-	-	-	-

При биохимическом исследовании крови неоднократно выявлялись хилез, гиперхолестеринемия до 24,31 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л).

Биохимическое исследование крови: креатинин – 68 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), неорганический фосфор – 1,53 ммоль/л (референсные значения 0,70–1,60 ммоль/л), общий белок – 55,0 г/л (референсные значения 65–85 г/л), общий билирубин – 3,4 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), холестерин – 7,9 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), триглицериды – 6,22 ммоль/л (референсные значения до 1,71 ммоль/л).

Расчетная СКФ по формуле СКД–ЕРІ составила 114,36 мл/мин/1,73².

Гликемия при поступлении 11,1 ммоль/л.

Гликемический профиль представлен в табл. 4.

Общий анализ мочи при поступлении: кетоновые тела (+++), глюкоза (+++), эритроциты (+), нитраты (+).

Кетонурия сохранялась в течение 8 дней госпитализации.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 2000 в 1 мл, эритроциты – 500 в 1 мл.

УЗИ органов брюшной полости. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. УЗ-признаки дискинезии желчевыводящих путей. Патологии почек на момент осмотра не выявлено.

УЗДС артерий нижних конечностей: артерии нижних конечностей проходимы с обеих сторон, кровотоки магистральный неизмененный, скоростные показатели без отклонений от нормативных величин.

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 110 в минуту, единичные желудочковые экстрасистолы. ЭОС не отклонена.

Консультирован офтальмологом, данных за острую патологию не выявлено.

Гастроэнтеролог: стеатоз печени.

Проводилось лечение.

Дробная инсулиноterapia инсулином короткого действия 5 раз в день по 4 ЕД с дальнейшей титрацией доз, инсулин длительного действия на ночь по 20 ЕД п/к, с дальнейшим переводом на интенсификационную схему: инсулин Новорапид по ХЕ (2:1,5:1) подкожно с дальнейшей коррекцией доз, инсулин Ринсулин НПХ в 8.00 ч – 24 ЕД, в 22.00 ч – 24 ЕД подкожно с титрацией доз.

Инфузионная терапия: раствор натрия хлорида 0,9% 500 мл, раствор пиридоксина гидрохлорида 5% 3 мл, раствор глюкозы 5% 500 мл, раствор калия хлорида 4% 10 мл, раствор магния сульфата 25% 5,0 мл, тиоктовая кислота 600 мг на 200 мл физиологического раствора; витамины группы В 2,0 мл внутримышечно, фуросемид 2,0 мл внутримышечно.

Для лечения сопутствующей патологии: L-орнитина-L-аспартат 10 мл на 500 физиологического раствора внутривенно капельно, омепразол по 20 мг 2 раза в день per os, панкреатин по 250 мг 3 раза в день per os, аторвастатин по 20 мг вечером per os.

Проводилась также антибактериальная терапия: цефтазидим по 1,0 мл внутримышечно 2 раза в день, амоксициллин по 0,5 г 3 раза в день per os.

В связи с хилезом крови проведено 5 курсов плазмафереза.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Показатели гликемии в пределах целевых значений.

Выписан с диагнозом: СД 2, инсулинопотребный, декомпенсация. Индивидуальные цели лечения: глюкоза плазмы натощак до 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды до 8,0 ммоль/л. HbA_{1c} менее 6,5%. Осложнения: Кетоацидоз. Диабетическая полинейропатия. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия. Дислипидемия. Сопутствующие: острое респираторное заболевание, стадия реконвалесценции. Инфекция мочевых путей. Стеатоз.

В данном клиническом случае имеет место клинически выраженная недостаточность эндогенной секреции инсулина, несмотря на то, что у пациента СД 2, что и спровоцировало развитие ДКА на фоне приема дапаглифлозина. Кроме того, у пациента есть выраженный стеатоз печени, что также способствует кетогенезу.

Клинический случай 4

Пациентка Г., 33 года, обратилась за помощью в приемное отделение ГКБ №21. Предъявляла жалобы на слабость, сухость во рту, головокружение, одышку, «ранки» на теле. Со слов пациентки, данное состояние у нее сохранялось на протяжении 3 дней. Диагноз СД 2 поставлен 7 лет назад, инсулинотерапия с 3-го года заболевания по традиционной схеме и прием метформина. Год назад назначен инсулин длительного действия гларгин по 20 Ед вечером и эмпаглифлозин по 10 мг 1 раз в день, на фоне которых отмечает похудение и появление кетонурии, в связи с чем и была госпитализирована в эндокринологическое отделение ГКБ №21.

Объективные данные

При поступлении в эндокринологическое отделение состояние средней тяжести. Сознание ясное. Температура тела 36,6°C. Положение активное. Телосложение нормостеническое.

Рост 178 см. Масса тела 94 кг. ИМТ 30 кг/м². Питание повышенное. Кожа физиологической окраски и влажности. Ягодичная рана 2,5×1,0 см, гранулирующая; в области гипогастрия рана 1,0×1,5 см, гранулирующая; экссудата нет. Зев спокоен. Миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствуют. Носовое дыхание свободное, грудная клетка правильной формы, перкуторный звук ясный, легочный, над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Пульс 98 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. АД 125/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 98 в минуту. Язык влажный, чистый; живот округлой формы, не участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены; стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез не увеличен. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен справа и слева. Был выставлен предварительный диагноз: СД 2, инсулинопотребный, декомпенсация. Осложнение: Кетоацидоз.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Общий анализ крови: лейкоциты – $5,8 \times 10^9$ /л (референсные значения 4,0–9,0×10⁹/л), гемоглобин – 150 г/л (референсные значения 120–140 г/л), эритроциты – $5,48 \times 10^{12}$ /л (референсные значения 3,8–5,2×10¹²/л), тромбоциты – 175×10^9 /л (референсные значения 180–320×10⁹/л).

Лейкоцитарная формула: палочкоядерные – 2% (референсные значения 1–6%), сегментоядерные – 56% (референсные значения 47–72%), лимфоциты – 37% (референсные значения 19–45%), моноциты – 5% (референсные значения 4–11%), СОЭ – 13 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч).

Таким образом, отмечается незначительная тромбоцитопения, уровень гемоглобина повышен.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 86,6 Ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), АСТ – 46,6 Ед/л (референсные значения до 38 Ед/л), общий белок – 79,8 г/л (референсные значения 65–85 г/л), общий билирубин – 6,6 мкмоль/л (референсные значения до 20,5 мкмоль/л), креатинин – 60,1 мкмоль/л (референсные значения 71–115 мкмоль/л), мочевины – 2,88 ммоль/л (референсные значения 2,50–8,32 ммоль/л), альбумин – 34,8 г/л (референсные значения 35,0–50,0 г/л), кальций – 1,76 ммоль/л (референсные значения 2,02–2,6 ммоль/л), холестерин – 8,78 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), триглицериды – 21,23 ммоль/л (референсные значения до 1,71 ммоль/л), калий – 4,7 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,2 ммоль/л), натрий – 145 ммоль/л (референсные значения 135–150 ммоль/л).

Расчетная СКФ по формуле СКД–ЕРІ составила 113 мл/мин/1,73 м².

Биохимический анализ крови (на 14-й день госпитализации): АЛТ – 61 ед/л (референсные значения до 40 Ед/л), АСТ – 28,2 ед/л (референсные значения до 38 Ед/л), холестерин – 6,5 ммоль/л (референсные значения до 5,20 ммоль/л), триглицериды – 1,99 ммоль/л (референсные значения до 1,71 ммоль/л).

HbA_{1c} : 10,7%.

Коагулограмма: АЧТВ – 29 с (референсные значения 22,0–33,0 с), фибриноген – 3,7 г/л (референсные значения 2,0–4,0 г/л), МНО – 0,89 (референсные значения 0,8–1,3), протромбин (по Квику) – 112,2% (референсные значения 70,0–130,0%).

Гликемический профиль представлен в табл. 5.

Общий анализ мочи (при поступлении): глюкоза – 1000 мг/дл (4+), кетоны – 150 мг/дл (3+), белок – 30 мг/дл (+), лейкоциты – 75 кл/мкл (++) , эритроциты – 5–10 кл/мкл (+).

Общий анализ мочи (на 3-й день госпитализации): глюкоза – 1000 мг/дл, кетоны – 100 мг/дл (3+), белок (–), лейкоциты (–), эритроциты (–).

Общий анализ мочи (на 14-й день госпитализации): глюкоза 250 мг/дл (+), кетоны (–), белок (–), лейкоциты (–), эритроциты измененные – единичные, оксалаты (2+).

Таблица 5. Гликемический профиль пациентки Г., 33 лет, ммоль/л
Table 5. Glycemic profile of patient G. aged 33

Дата	8:00	11:00	13:00	15:00
7-й день	8,3	11,3	9,9	12,2
8-й день	9,9	13,7	10,1	12,2
9-й день	7,1	9,4	8,8	11,3

Моча по Нечипоренко: лейкоциты 2000 в 1 мл, эритроцитов нет.

Глюкозурический профиль (на 2-й день госпитализации): сахар 4+; ацетон 3+.

Глюкозурический профиль (на 14-й день госпитализации): сахар 4+; ацетон (-).

Рентгенография органов грудной клетки: на момент осмотра признаки деформирующего бронхита.

УЗДС артерий нижних конечностей: без патологии.

ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 102 в минуту. ЭОС горизонтальная. Метаболические нарушения.

Проводилось лечение.

Инсулинотерапия: инсулин короткого действия внутривенно капельно, в дальнейшем инсулин длительного действия подкожно в 8 ч – 26 Ед, в 18 ч – 20 Ед и метформин по 1000 мг 2 раза в день per os.

Инфузионная терапия: раствор глюкозы 5% 500,0 мл, раствор калия хлорида 5% 10,0 мл, раствор магния сульфата 2,5% 10,0 мл, раствор пиридоксина гидрохлорида 5% 3,0 мл на 500,0 мл физиологического раствора, раствор тиоктовой кислоты на 250,0 мл физиологического раствора, раствор тиамина хлорида 5% 1,0 мл внутримышечно.

Противорвотная и антибактериальная терапия: метоклопрамид 2,0 мл внутримышечно, цефтриаксон внутримышечно по 1,0 г 2 раза в день. Для лечения сопутствующих заболеваний: омепразол по 20 мг 2 раза в день per os, панкреатин 25 ЕД 3 раза в день per os, глицин по 0,1 г per os.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Показатели гликемии в пределах целевых значений. Выписана с диагнозом: СД 2, инсулинопотребный, декомпенсация. Индивидуальные цели лечения: глюкоза плазмы натощак до 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды до 8,0 ммоль/л. HbA_{1c} менее 6,5%. Осложнения: Кетоз. Дистальная полинейропатия сенсомоторная, симмет-

ричная форма. Энцефалопатия. Дислипидемия. Гепатоз. Сопутствующие: Ожирение 1 степени.

В данном клиническом случае развитию кетоацидоза на фоне приема ИНГТ2 могли способствовать следующие факторы. С одной стороны, имело место раннее развитие потребности в инсулине при СД 2. С другой стороны, у пациентки имелось инфекционно-воспалительное заболевание кожи и подкожной клетчатки, что уже само по себе способствует развитию данного состояния.

Обсуждение

Повышение содержания кетоновых тел в организме прежде всего вызывается дефицитом углеводов для обеспечения организма энергией, перегрузкой белками и жирами на фоне недостатка легкоперевариваемых углеводов в рационе, истощением организма, ожирением, нарушением эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.), отравлением, травмами черепа и т. д. [18].

Длительная стимуляция кетогенеза или нарушение процессов кетолитизиса приводят к изменению буферной емкости крови, а при содержании в чрезмерно высоких концентрациях кетоновых тел в крови возникает угрожающий жизни декомпенсированный кетоацидоз.

Такая картина характерна для тяжелого течения СД 1, гипогликемии, длительного голодания, стрессов различной этиологии, заболеваний печени, тяжелой и длительной мышечной работы.

Заключение

Таким образом, по нашему мнению, при назначении ИНГТ2 следует учитывать не только те противопоказания, которые указаны в инструкции (СД 1, ДКА, беременность, лактация, детский возраст до 18 лет, прием петлевых диуретиков, снижение объема циркулирующей крови, СКФ менее 30 мл/мин, с осторожностью – при повышенном гематокрите, тяжелой печеночной недостаточности, инфекциях мочевыделительной системы), но и наличие выраженного дефицита инсулина при СД 2, тяжелого стеатоза печени, склонности к гипогликемиям, острого инфекционно-воспалительного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
3. Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes. *A Drug Class Overview* 2015; 40: 451–62.
4. Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (1): 104–12. DOI: 10.1681/ASN.2010030246
5. Yang X-P, Lai D, Zhong X-Y et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (10): 1149–58. DOI: 10.1007/s00228-014-1730-x
6. Zhang M, Zhang L, Wu B et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (3): 204–21. DOI: 10.1002/dmrr.2479
7. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2014; 16 (10): 984–93. DOI: 10.1111/dom.12307

8. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (8): 2849-52. DOI: 10.1210/jc.2015-1884
9. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1687-93. DOI: 10.2337/dc15-0843
10. Storgaard H, Bagger JI, Knop FK et al. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118 (2): 168-70. DOI: 10.1111/bcpt.12457
11. Gelaye A, Haidar A, Kassab C et al. Severe Ketoacidosis Associated with Canagliflozin (Invokana): A Safety Concern. *Case Reports Crit Care* 2016; 2016: 1-3. DOI: 10.1155/2016/1656182
12. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38: 1638-42. DOI: 10.2337/dc15-1380
13. Hine J, Paterson H, Abrol E et al. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (7): 503-4. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00204-1
14. Анциферов М.Б., Квасников Б.Б. Первые результаты наблюдательного ретроспективного исследования по оценке эффективности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной практике РФ (исследование GLO-RIA). *Фарматека* 2019; 26 (4): 36-45. [Antsiferov MB, Kvasnikov BB. The first results of an observational retrospective study assessing the effectiveness of the use dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice in the Russian Federation (GLORIA study). *Pharmateca* 2019; 26 (4): 36-45 (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.4.36-45
15. Merovci A, Mari A, Solis C et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (5): 1927-32.
16. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике. *Медицинский совет* 2017; 3: 22-30. [Khalimov YS, Agafonov PV, Kuzmich VG. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. *Med Counc* 2017; 3: 22-30 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-22-30
17. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: от результатов клинических исследований до практического применения в России. *Медицинский совет* 2018; 16: 100-6. [Lebedev DA, Babenko AY. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors from clinical trial results to practical application in Russia. *Med Counc* 2018; 16: 100-8 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-100-108
18. Смирнов В.В., Симаков А.В. Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика. *Лечащий врач*. 2017-06-07. [Smirnov VV, Simakov AV. Sindrom giperketonemii u detei i podrostkov: patogenez, prichiny, diagnostika *Lechashchii vrach*. 2017-06-07 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авзалетдинова Диана Шамилевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии БГМУ. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. эндокринологии БГМУ. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – Full Prof., D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Хабидулина Ильмира Зульфатовна – студентка 5 курса лечебного факультета БГМУ. E-mail: bkmvbf99@mail.ru

Ilmira Z. Khabibullina – student, Bashkir State Medical University. E-mail: bkmvbf99@mail.ru

Ибрагимова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии БГМУ; зав. отд-нием эндокринологии ГКБ № 21. E-mail: vra4iou@mail.ru

Olga Y. Ibragimova – Cand. Sci. (Med.), Ufa City Clinical Hospital № 21. E-mail: vra4iou@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

Острый коронарный синдром и мезентериальная ишемия, ассоциированные с фибрилляцией предсердий. Успешное эндоваскулярное лечение. Клиническое наблюдение

Н.В. Дятлов¹, Н.В. Мухина¹, Т.Р. Абрамян², И.С. Комарова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В клинической практике острых заболеваний в настоящее время большое внимание уделяется сочетанию неотложных состояний, связанных единым патогенетическим механизмом. Эмболический синдром является одним из частых осложнений фибрилляции предсердий, значительно ухудшающим прогноз заболевания и выживаемость пациентов. В представленном клиническом случае у пациента с фибрилляцией предсердий было диагностировано сочетанное эмболическое поражение коронарных и мезентериальных артерий. Была выбрана тактика эндоваскулярного вмешательства в обоих артериальных бассейнах. Время от двери до баллона составляло 31 мин для коронарного вмешательства и 52 мин для вмешательства на мезентериальных сосудах. Компьютерная томография брюшной полости не проводилась, что позволило сократить время обследования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эмболический синдром, инфаркт миокарда 2 типа, мезентериальный тромбоз.

Для цитирования: Дятлов Н.В., Мухина Н.В., Абрамян Т.Р., Комарова И.С. Острый коронарный синдром и мезентериальная ишемия, ассоциированные с фибрилляцией предсердий. Успешное эндоваскулярное лечение. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 33–36. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00105

Acute coronary syndrome and mesenteric ischemia associated with atrial fibrillation. Successful endovascular intervention. Case study

Nikita V. Dyatlov¹, Nadezhda V. Mukhina¹, Tigran R. Abramyan², Irina S. Komarova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Currently, in the clinic of acute disorders, considerable attention is paid to the combinations of urgent conditions, bound by the common pathogenetic mechanism. Embolism syndrome is one of the common complications of atrial fibrillation, significantly worsening the disease outcome and the patients' survival. In the clinical case reported, the patient with atrial fibrillation was diagnosed with the combined embolic lesions of the coronary and mesenteric arteries. The tactics of endovascular intervention in both arterial basins was selected. The door-to-balloon time was 31 minutes for the coronary intervention, and 52 minutes for the mesenteric artery intervention. No abdominal computed tomography was performed, which made it possible to reduce the time on assessment.

Keywords: atrial fibrillation, embolism syndrome, type 2 myocardial infarction, mesenteric thrombosis.

For citation: Dyatlov N.V., Mukhina N.V., Abramyan T.R., Komarova I.S. Acute coronary syndrome and mesenteric ischemia associated with atrial fibrillation. Successful endovascular intervention. Case study. Clinical review for general practice. 2021; 9: 33–36. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00105

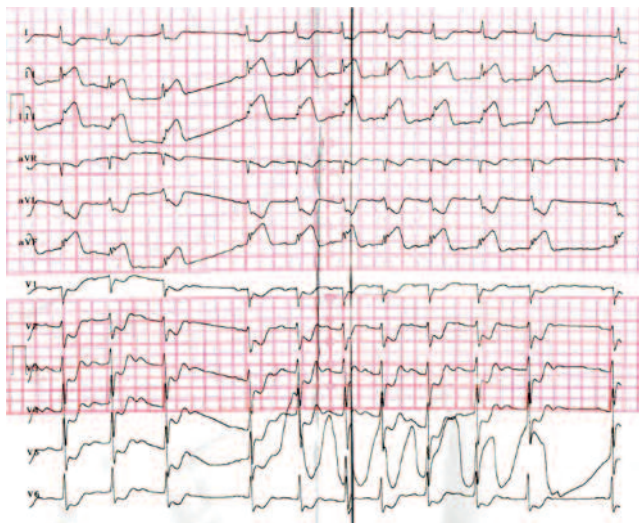
Состояние, при котором у одного пациента выявляется 2 хронических заболевания или более, этиопатогенетически связанных между собой, определяется как коморбидность. На наш взгляд, именно сочетанная патология в настоящее время требует наиболее пристального внимания, т.к. концепция «моногайдов» далеко не всегда способна адекватно отразить последовательность действий для конкретного пациента. Более того, все чаще в практике встречаются случаи сочетания острых неотложных состояний, связанных между собой одним патогенетическим механизмом, которые в принципе в подобных рекомендациях не отражены, а действия врача никак не регламентированы. Представляем клиническое наблюдение эмболи-

ческого синдрома у пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Пациент Х., 68 лет, госпитализирован в ГКБ им. С.С. Юдина с жалобами на острую интенсивную боль в эпигастриальной области и за грудиной. Боль в эпигастрии появилась около 30 мин назад, а боль за грудиной возникла непосредственно при транспортировке скорой медицинской помощью. В течение 7 лет регистрируется постоянная форма фибрилляции предсердий. Перенес дважды острое нарушение мозгового кровообращения, кардиоэмболический подтип по TOAST. Систематически антикоагулянты не принимал из-за низкой приверженности к лечению (риск эмболических осложнений по шкале CHA2DS-Vasc2 – 4 балла).

Рис. 1. Электрокардиограмма, зарегистрированная в реанимационном отделении.

Fig. 1. Electrocardiogram recorded in the intensive care unit.



Стенокардия напряжения и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе отсутствуют. При физикальном осмотре обращали внимание артериальная гипертензия до 190/100 мм рт. ст., тахикардия до 120 в минуту, одышка до 24 в минуту, сатурация 93% на атмосферном воздухе. Живот при пальпации резко болезненный в верхних и средних квадрантах. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. На электрокардиограмме (ЭКГ) в реанимационном отделении зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений 52–105 в минуту. Элевация сегмента ST с положительным Т II, III, aVF. Депрессия ST с отрицательным Т I, aVL, V1–V6 (рис. 1). Тропонин I – 0,08 нг/л.

Сочетание острого абдоминального и острого коронарного с подъемом ST синдромов с фибрилляцией предсердий и отсутствие антикоагулянтной терапии позволили заподозрить эмболический синдром: коронарную и мезентериальную эмболии. Клинических данных за эмболию церебральных артерий получено не было. Компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием не проводилась. Пациент в экстренном порядке был доставлен в рентген-операционную. Назначена нагрузочная доза антиагрегантов: тикагрелор 180 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг, введен гепарин 5000 ЕД внутривенно болюсно интраоперационно.

Последовательно выполнены коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), прямая мезентерикография, тромбэкстракция.

Коронарная ангиография: выявлена эмболическая окклюзия правой коронарной артерии. TIMI 0. Левая коронарная артерия: стеноз в проксимальной трети 40% и средней трети – 75%, огибающая ветвь без гемодинамически значимых стенозов. Тип кровоснабжения правый. Выполнена аспирационная тромбэктомия с извлечением тромботических масс в несколько этапов. На контрольной ангиографии антеградный кровоток до TIMI 3 (рис. 2).

Рис. 2. Коронарная ангиография: А – окклюзия правой коронарной артерии; В – результат реваскуляризации.
Fig. 2. Coronary angiography: A – right coronary artery occlusion; B – revascularization results.

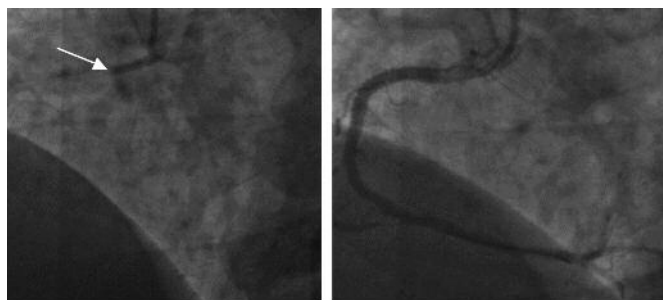


Рис. 3. Мезентериальная ангиография: А – окклюзия верхней брыжеечной артерии; В – контрольная ангиография.
Fig. 3. Mesenteric angiography: A – superior mesenteric artery occlusion; B – control angiography.

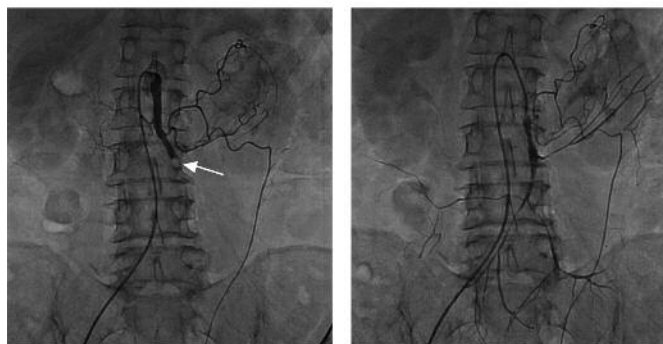
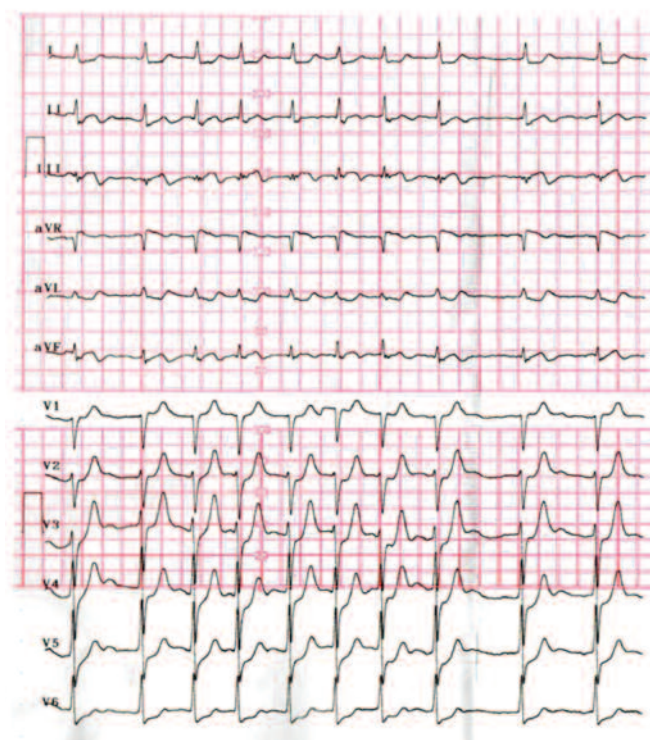


Рис. 4. Электрокардиограмма после чрескожного коронарного вмешательства.

Fig. 4. Electrocardiogram recorded after the percutaneous coronary intervention.



Далее через установленный в верхнюю брыжеечную артерию проводниковый катетер выполнена селективная мезентерикография с последующей транслюминальной тромбэктомией и извлечением тромботических масс. На контрольной ангиографии восстановлен кровоток (рис. 3).

Контрольное время «дверь-баллон» для коронарного вмешательства составило 31 мин, а для восстановления мезентериального кровотока – 52 мин. Общая продолжительность оперативного вмешательства – 44 мин. Интраоперационных осложнений не зафиксировано. Через 60 мин после выполненного ЧКВ на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений 74–146, сегмент ST вернулся к изолинии в отведениях II, III, aVF, уменьшение глубины депрессии ST – в отведениях I, aVL, V2–V6 (рис. 4).

На контрольной диагностической лапароскопии через 1 ч после выполненного вмешательства некротизированных участков кишечника не выявлено. В динамике через 6 ч после вмешательства отмечено повышение уровня тропонина I до 1,38 нг/мл; повышение сыровоточного креатинина – с 109 до 178,2 мкмоль/л (с 1,23 до 2,01 мг/дл, увеличение концентрации на 55% исходного уровня), что было расценено как контраст-индуцированная нефропатия. Коррекция проведена гидратационной терапией общим объемом 2000 мл, что привело к снижению креатинина до 98 мкмоль/л (1,1 мг/дл) в течение 18 ч. Послеоперационный период протекал без осложнений. Фракция выброса левого желудочка через 48 ч после оперативного вмешательства составила 49%. Пациент выписан через 7 сут с рекомендациями приема двойной антиагрегантной терапии, антикоагулянтов, статинов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Обсуждение

Эмболия коронарных артерий до внедрения широкого применения пероральных антикоагулянтов составляла 10–13% случаев ИМ [1]. Согласно IV Универсальному определению ИМ, данный патогенетический вариант относится к ИМ 2 типа [2]. Строгих клинико-лабораторных критериев ИМ эмболического генеза нет, в таком виде диагноз может быть сформулирован лишь интервенционным кардиологом или морфологом. Тем не менее предложено выделять в отдельную группу пациентов с ИМ и факторами риска эмболии коронарной артерии, к которым относятся: фибрилляция предсердий, кардиомиопатия, протезы клапанов, миксома, эндокардит, тромбоз эмболия легочной артерии и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и рассматривать эмболический генез ишемического повреждения миокарда, как более вероятный [3].

Около 50% случаев острой мезентериальной ишемии возникает вследствие эмболического синдрома. Наиболее вероятными источниками эмболии являются: ушко левого предсердия (при фибрилляции предсердий), клапаны сердца, нарушенные атеросклеротические бляшки дуги аорты, а наиболее часто встречается эмбо-

лия верхней брыжеечной артерии и ее ветвей [4]. Рандомизированных контролируемых исследований преимуществ эндоваскулярной техники перед традиционной открытой оперативной техникой (лапаротомией) не проводилось [5]. Тем не менее неоспоримым преимуществом ранней лапаротомии является возможность визуальной оценки состояния кишки. По данным A. van Petersen и соавт., лишь 1/3 пациентов с острой мезентериальной ишемией избежали лапаротомии после ЧКВ [6]. Выполнение диагностической лапароскопии обязательно должно быть рассмотрено у пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство [7].

Подобные клинические случаи сочетания эмболического синдрома в различных артериальных бассейнах представляют определенный интерес, особенно с точки зрения выбора стратегии последовательности восстановления кровотока и лечебной тактики. Ранее аналогичный клинический случай был описан китайскими коллегами, однако ими была выбрана консервативная стратегия (двойная антиагрегантная терапия в сочетании с низкомолекулярным гепарином), которая, впрочем, была эффективна, и никакого вмешательства не проводилось [8]. В представленном случае выбор в пользу эндоваскулярной стратегии очевиден в связи с ранними сроками госпитализации и, соответственно, реальной возможностью избежать лапаротомии на фоне острого коронарного синдрома с подъемом ST, сочетание которых определило бы крайне неблагоприятный общий прогноз пациента. Также стоит отметить, что компьютерная томография брюшной полости с болюсным контрастированием с целью визуализации мезентериальных артерий не проводилась, чтобы максимально сократить время обследования пациента.

Пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом ST и ОАС с фибрилляцией предсердий возможно проведение эндоваскулярного вмешательства в ранние сроки госпитализации в двух артериальных бассейнах последовательно без предварительного выполнения компьютерно-томографической мезентерикографии. Данная стратегия позволила сократить время «дверь-баллон» для ЧКВ. Необходимы исследования для определения терапевтического окна безопасного и эффективного вмешательства.

Заключение

В клинической практике острых заболеваний в настоящее время большое внимание уделяется сочетанию неотложных состояний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. Эмболический синдром является одним из частых осложнений фибрилляции предсердий, существенно ухудшающим прогноз заболевания и выживаемость пациентов. В представленном клиническом случае у пациента с фибрилляцией предсердий диагностировано сочетанное эмболическое поражение коронарной и мезентериальной артерий. Выбрана тактика эндоваскулярного вмешательства в обоих артериальных бассейнах. Время «дверь-баллон» составило 31 мин для коронарного

вмешательства и 52 мин для мезентериального вмешательства. Компьютерная томография брюшной полости не проводилась, что позволило сократить время обследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Литература / References

1. Jiao ZY, Zhang DP, Xia K et al. Clinical analysis of acute myocardial infarction caused by coronary embolism. *J Thorac Dis* 2017; 9 (9): 2898–903. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.92
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40 (3): 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
3. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38 (3): 143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
4. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (10): 959–68. DOI: 10.1056/NEJMra1503884
5. Bala M, Kashuk J, Moore EE et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg* 2017; 12 (1): 38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5
6. van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R et al. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg* 2014; 60 (1): 111–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.063
7. Cocorullo G, Mirabella A, Falco N et al. An investigation of bedside laparoscopy in the ICU for cases of non-occlusive mesenteric ischemia. *World J Emerg Surg* 2017; 12: 4. DOI: 10.1186/s13017-017-0118-5
8. Cheng L, Wu Y. Mesenteric Ischemia and Myocardial Infarction Associated with Atrial Fibrillation. *Case Reports Cardiol* 2018; 2018: 1–3. DOI: 10.1155/2018/7860397

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дятлов Никита Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: nick_dv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8934-2706

Nikita V. Dyatlov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nick_dv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8934-2706

Мухина Надежда Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: nadin-andreeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1785-7276

Nadezhda V. Mukhina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nadin-andreeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1785-7276

Абрамян Тигран Рубенович – врач сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: abrahamyant@mail.ru

Tigran R. Abramyant – vascular surgeon, Yudin City Clinical Hospital. E-mail: abrahamyant@mail.ru

Комарова Ирина Севастьяновна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: plaksuchka@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6425-0621

Irina S. Komarova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: plaksuchka@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6425-0621

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021

Остеоартрит и метаболический синдром: взгляд на фенотипический подход

М.А. Громова, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Ю.В. Лискова, П.А. Келексаев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

margarita-gromov@mail.ru

Аннотация

Остеоартрит, связанный с метаболическим синдромом (МетОА), представляет собой клинический фенотип, определяемый ролью ожирения и метаболического синдрома как факторов риска, а также хроническим воспалением слабой степени. Ожирение является установленным фактором риска развития остеоартрита (ОА) не только коленного сустава, но и кистей рук. Метаболический синдром также является фактором риска развития ОА, и кумулятивный эффект различных компонентов синдрома сочетается с независимым действием каждого отдельного компонента (сахарный диабет, дислипидемия и/или артериальная гипертензия). Более высокая частота ОА у пациентов с ожирением связана с несколькими факторами. Один из них – большая жировая масса, которая увеличивает нагрузку на суставы. Другой – производство жировой тканью провоспалительных медиаторов, которые отрицательно влияют на ткани суставов. Наконец, пациенты с ОА с метаболическим синдромом или без него подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистой смертности не только из-за малоподвижного образа жизни, но и из-за общих факторов риска. Среди них – слабое воспаление, наблюдаемое у пациентов с метаболическими нарушениями. Таким образом, первичная профилактика и соответствующее лечение ожирения и метаболического синдрома могут задержать развитие и замедлить прогрессирование ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, метаболический фенотип, факторы риска, сахароснижающие препараты, статины, гипотензивные препараты, хондропротекторы, диациреин.

Для цитирования: Громова М.А., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Лискова Ю.В., Келексаев П.А. Остеоартрит и метаболический синдром: взгляд на фенотипический подход. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 37–42. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00106

Osteoarthritis and metabolic syndrome: a look at the phenotypical approach

Margarita A. Gromova, Oxana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova, Yulia V. Liskova, Petr A. Kelekhsaev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

margarita-gromov@mail.ru

Abstract

Osteoarthritis associated with metabolic syndrome (MetOA) is a clinical phenotype defined by the role of obesity and metabolic syndrome as risk factors, as well as mild chronic inflammation. Obesity is an established risk factor for developing osteoarthritis (OA) not only in the knee but also in the hands. Metabolic syndrome is also a risk factor for the development of OA, and the cumulative effect of the various components of the syndrome is combined with the independent action of each individual component (diabetes mellitus, dyslipidemia and/or arterial hypertension). The higher incidence of OA in obese patients is associated with several factors. One of them is a large fat mass, which increases the stress on the joints. Another is the production of pro-inflammatory mediators by adipose tissue, which negatively affect the tissues of the joints. Finally, patients with OA, with or without metabolic syndrome, are at increased risk of cardiovascular mortality, not only due to a sedentary lifestyle, but also due to common risk factors. Among them is the mild inflammation seen in patients with metabolic disorders. Thus, primary prevention and appropriate treatment of obesity and metabolic syndrome can delay the development and slow the progression of OA.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, metabolic phenotype, risk factors, hypoglycemic drugs, statins, antihypertensive drugs, SYSADOA, diacerein.

For citation: Gromova M.A., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Liskova J.V., Kelekhsaev P.A. Osteoarthritis and metabolic syndrome: a look at the phenotypical approach. Clinical review for general practice. 2021; 9: 37–42. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00106

Введение

Сегодня остеоартрит (ОА) стал самой распространенной патологией суставного аппарата, от которой страдают не менее 20% взрослого населения во всем мире [1]. ОА долгое время определяли как болезнь людей старшей возрастной группы – «болезнь износа», придерживаясь «механической теории» развития болевого синдрома, но в последнее время заболевание все чаще встречается у лиц молодого возраста и подростков, что привело к первым шагам развития «воспалительной» теории ОА, причем синовит принят в качестве основ-

ной движущей силы [2]. Инвалидизация больных с ОА чрезвычайно высока и достигает, по разным данным, 66% [3]. В развитии и прогрессировании ОА играет роль широкий спектр факторов: наследственность, возраст, пол, ожирение, малоподвижный образ жизни, сопутствующие патологии. Различные механизмы развития заболевания и сложность патогенеза ОА во многом определяют течение заболевания [1, 2]. Специалисты выделяют фенотипы ОА – сочетание клинических признаков, формирующееся в результате взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды: фенотип с

минимальными изменениями в хряще; фенотип хронической боли; механический фенотип; фенотип с первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений с измененным профилем маркеров костного обмена; воспалительный фенотип; метаболический фенотип [4]. Современные фенотипические подходы к лечению ОА предлагают индивидуальный подход к пациенту с учетом различных типов происхождения боли при ОА, что во многом определяет успех персонализированной лекарственной терапии и обеспечивает рациональное финансирование со стороны системы здравоохранения [5]. В этой обзорной статье обсуждаются последние данные об ОА, связанном с метаболическим синдромом (МетОА).

Связь остеоартрита с метаболическим синдромом

Ожирение – основной фактор риска развития ОА. Хотя ассоциация наиболее сильна для коленного сустава, она существует также для тазобедренного сустава и, в меньшей степени, – кистей рук [6, 7]. Тем не менее несколько исследований предполагает скорее ассоциацию, чем причинную связь, и некоторые результаты противоречат друг другу, а в части исследований нет связи между метаболическим синдромом и ОА [8–12]. Одно из возможных объяснений этих расхождений заключается в том, что роль избыточной массы тела в развитии ОА коленного сустава настолько велика, что после корректировки индекса массы тела (ИМТ) выявление более слабых ассоциаций с другими метаболическими факторами становится чрезвычайно трудным [8]. Один из способов обойти эту проблему – изучить ОА кисти, на который не влияют механические факторы, связанные с массой тела. А. Томі и соавт. сообщили о более высокой заболеваемости и большей степени тяжести ОА на рентгенограммах среди ВИЧ-положительных пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с другими больными без метаболического синдрома и среди населения в целом [11].

Основные эффекты метаболического синдрома могут заключаться в увеличении тяжести МетОА, особенно в отношении клинических проявлений, и в ухудшении прогноза, способствуя структурному прогрессированию заболевания за счет кумулятивного влияния метаболических нарушений [13, 14]. В дополнение к этому кумулятивному эффекту каждый из метаболических компонентов синдрома может быть независимо связан с риском ОА. Наиболее надежной проверкой этой гипотезы было проспективное исследование в когорте почти 1000 пациентов [15]. После корректировки факторов отмечено, что поправки на возраст, ИМТ и другие факторы риска ОА, сахарный диабет 2-го типа был связан с двукратным увеличением риска повреждения коленного сустава. Последующие исследования подтвердили этот вывод. Таким образом, два метаанализа показали, что риск МетОА в любом месте был выше у лиц с сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Что касается сахарного

диабета 1 типа, то ограниченность имеющихся данных не позволяет сделать окончательных выводов.

Дислипидемия также связана с МетОА. Р. Baudart и соавт., проведя метаанализ 48 публикаций, недавно сообщили о связях между дислипидемией и ОА [18]. Дислипидемия была гораздо более распространена среди лиц с ОА, чем без него (30 против 8%), а риск дислипидемии был значительно выше у людей с ОА, в частности коленных суставов и кистей рук.

Еще один компонент метаболического синдрома, связанный с ОА, – это артериальная гипертензия. В недавнем метаанализе выявлено, что пациенты с гипертензией имели 2-кратное и 1,5-кратное увеличение риска рентгенологического и симптомного ОА коленного сустава соответственно по сравнению с контрольной группой [19]. Артериальная гипертензия также ассоциируется с более тяжелым ОА, который, в частности, приводит к более серьезным функциональным нарушениям. С другой стороны, риск гипертензии выше у пациентов с ОА. В проспективном исследовании риск развития артериальной гипертензии был на 13% выше у пациентов с ОА коленного сустава по сравнению с больными ОА коленного сустава после корректировки ИМТ и применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20].

Гиперурикемия редко рассматривалась в исследованиях ассоциаций, связывающих ОА и метаболический синдром. Исследования показывают, что бессимптомная гиперурикемия может быть фактором риска большей тяжести МетОА. Однако во многих эпидемиологических исследованиях были исключены пациенты с другими заболеваниями суставов, такими как отложения кристаллов. И оценить влияние гиперурикемии не представляется возможным из-за недостаточности данных.

Патофизиология МетОА

Системные эффекты жировой ткани

То, что чрезмерная механическая нагрузка участвует в процессах, связывающих ожирение с ОА, интуитивно понятно и объясняет повышенный риск ОА тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ожирением из-за системных факторов, продуцируемых жировой тканью. Жировая ткань – это эндокринный орган, который продуцирует множество провоспалительных медиаторов, а затем выпускает их в кровоток. Эти медиаторы оказывают вредное воздействие на многие ткани, вызывая метаболические и сосудистые осложнения ожирения, а также способствуют развитию воспаления суставов низкой степени. Адипокины и цитокины являются основными вовлеченными медиаторами, хотя активные формы кислорода (ROS), жирные кислоты и окисленные липопротеины низкой плотности также играют роль.

Гипергликемия и инсулинорезистентность

Исследования на нескольких моделях диабета на животных установили, что сахарный диабет 2 типа связан с ОА. Таким образом, ОА был более тяжелым у живот-

ных с диабетом, чем без диабета [21]. У людей эпидемиологические данные также указывают на связь между диабетом и ОА. Несколько механизмов вовлечены в патофизиологию ОА, вызванного сахарным диабетом. Важную роль играют нарушения углеводного, белкового, минерального обмена, гормональные расстройства, ангио- и нейропатия. В случае нарушения углеводного обмена недостаточность инсулина приводит к угнетению остеобластов, развитию метаболического ацидоза, который повышает активность остеокластов. На фоне инсулинорезистентности усиливается секреция глюкокортикоидов и адренкортикотропного гормона с подавлением выработки половых гормонов и развитием вторичного гиперпаратиреоза. Вследствие катаболического действия глюкокортикоидов возникает нарушение белкового обмена в костях. Из-за нарушения выработки соматотропного гормона инсулиновая недостаточность приводит к образованию в организме больных СД атипичных мукополисахаридов с нарушением костного матрикса, поскольку именно соматотропный гормон отвечает за нормальную проницаемость мембран клеток для глюкозы и аминокислот, повышает пролиферативную активность фибробластов и создает оптимальные условия для своевременного формирования коллагеновой стромы и ее минерализации. Костная ткань из-за слабого развития микроциркуляторного русла менее адаптирована к условиям гипоксии и преобладанию анаэробного гликолиза. Это приводит к ранним изменениям костей при СД, которые клинически проявляются раньше, чем поражения мягких тканей. Патологический процесс при этом направлен «от кости к коже» [22–25].

Роль атеросклероза и гипертензии

Связана ли артериальная гипертензия с ОА, остается недоказанным. Согласно основной гипотезе, нарушение целостности атеросклеротических бляшек при гипертензии может вызывать повреждение тканей сустава, особенно субхондральной кости. Когда диета с высоким содержанием жиров давалась мышам с «выключением» аполипопротеина Е или рецептора липопротеидов низкой плотности, повышенный уровень холестерина значительно усиливал синовиальную активацию и эктопическое костеобразование при ранней стадии ОА, индуцированной коллагеназой; экспериментальный МетОА был более тяжелым, с большим синовиальным воспалением и большим образованием остеоцитов [26, 27]. Точно так же у крыс с гипертонической болезнью спонтанно развивалось более серьезное повреждение субхондральной кости по сравнению с крысами с нормальным артериальным давлением. Эти данные подтверждают роль гипертензии, которая не зависит от ожирения, неактивного образа жизни или длительного воздействия НПВП [28].

Лечение

МетОА, вероятно, является фенотипом, при котором профилактическое и этиологическое лечение будет

наиболее эффективным для замедления прогрессирования суставных изменений. Соответственно, комплексная терапия ОА у пациентов с метаболическим синдромом должна включать снижение веса, лечение эндокринных расстройств, противовоспалительную терапию [3]. Рекомендации по лечению ОА коленных суставов для реальной клинической практики, разработанные Международным обществом исследования остеоартрита (OARSI), подчеркивают необходимость комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения ОА [29].

Снижение массы тела и физическая активность

У самцов мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, аэробные упражнения замедляли прогрессирование ОА коленного сустава и снижали экспрессию провоспалительных цитокинов, независимо от воздействия на массу тела [30]. У пациентов с ожирением физическая активность, связанная с потерей веса, облегчает симптомы МетОА коленного сустава. Таким образом, физическая активность не только вызывает потерю веса за счет увеличения затрат энергии, но также оказывает системное противовоспалительное и иммуномодулирующее действия, которые могут смягчить последствия влияния ожирения и метаболических осложнений на суставы [31]. Например, у пожилых женщин с ОА коленного сустава умеренная физическая нагрузка увеличивает плазменные концентрации нейротрофического фактора головного мозга, который участвует в восприятии боли и оказывает противовоспалительное действие [32].

Что касается медикаментозного лечения, препараты, назначаемые на первом этапе, отнесенные к базисным средствам в лечении ОА и имеющие доказательства болезнью-модифицирующего действия при их длительном применении, – это хондропротекторы, или SYSADOA (Symptomatic slow-activ drug in osteoarthritis). Результаты метаанализов плацебо-контролируемых исследований симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия показали, что, в частности, диацереин обладает положительным лечебным эффектом при ОА [33]. Остановимся на этой молекуле подробнее. Диацереин – препарат из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА [34]. Препарат ингибирует активность интерлейкина-1, одного из важнейших провоспалительных цитокинов, обладает противовоспалительными, антикатаболическими и проанаболическими свойствами в отношении хряща и синовиальной оболочки, способен предотвращать ремодуляцию субхондральной костной ткани. Препарат снижает активность лизосомальных ферментов, стимулирует хондроциты и выработку ими гликозаминов, создает предпосылки для формирования устойчивого хряща [35]. Крайне важны и внесуставные эффекты диацереина. Так, в большом метаанализе показана возможность снижения уровня гликированного гемоглобина и повышения уровня секреции

инсулина за счет снижения выраженности воспаления клеток поджелудочной железы на фоне терапии препаратом, а также снижения инсулинорезистентности [34]. В других метаанализах сообщалось о возможности диациреина изменять ИМТ [36, 37] и обеспечивать лучший гликемический контроль, снижать массу тела и уровень С-реактивного белка при сахарном диабете 2 типа [36, 38]. Противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотное действия диациреина являются важными факторами, определяющими эффективность препарата [39]. Все эти свойства делают логичным назначение диациреина при лечении ОА крупных суставов при метаболическом фенотипе ОА.

На основании обзора литературы, клинических испытаний и метаанализов Европейское общество по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) подтвердило, что эффективность диациреина аналогична таковой НПВП после 1-го месяца лечения и лучше, чем у парацетамола. Кроме того, диациреин оказывал длительный эффект на симптомы ОА в течение нескольких месяцев по окончании курса лечения [35]. Один из метаанализов, включающий 31 рандомизированное исследование, подтвердил: по сравнению с плацебо терапия диациреином приводила к значимому улучшению по шкалам WOMAC [35]. ESCEO позиционирует диациреин, как и другие симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, в качестве 1-й линии лечения ОА, особенно для пациентов, которым НПВП или парацетамол противопоказаны [35].

Важными представляются результаты исследования DISSCO (DIacerein on Structure and Symptoms vs Celecoxib in Osteoarthritis), в ходе которого сравнивалась эффективность диациреина и целекоксиба, назначаемого для уменьшения боли при лечении пациентов с ОА коленного сустава со II–III рентгенологической стадией по Келлгрэну–Лоуренсу и болевым синдромом ≥ 4 (10 см по визуально-аналоговой шкале – ВАШ). В популяции, согласно протоколу, скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем в оценке боли WOMAC составило -11,1 (0,9) для диациреина ($n=140$) и -11,8 (0,9) для целекоксиба ($n=148$). Межгрупповая разница составила 0,7 (95% доверительный интервал -1,8–3,2; $p=0,597$), что соответствует границе не меньшей эффективности. Получен вывод о том, что диациреин не уступал целекоксибу в снижении боли при ОА коленного сустава и улучшении функции сустава, а также продемонстрировал хороший профиль безопасности [40].

Представленные доказательства позволяют рекомендовать диациреин в качестве препарата для долгосрочной терапии пациентов с MetOA.

Сахароснижающие препараты, статины и гипотензивные препараты

Остается неясным, влияют ли сахароснижающие препараты на MetOA. Воздействия на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ),

продемонстрировали антикатаболический эффект у крыс, но в единственном доступном исследовании случай-контроль на людях терапия пиоглитазоном не повлияла на риск артропластики коленного или тазобедренного сустава [41]. У крыс с диабетом инсулинотерапия была связана с уменьшением тяжести ОА, и этот эффект был усилен одновременным лечением ванадием, имеющим инсулиноподобный эффект. У пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин, образовывалось меньше остеофитов по сравнению с пациентами с инсулинозависимым диабетом [42].

Другой интересный вопрос заключается в том, влияет ли терапия статинами на риск MetOA. В ретроспективном продольном исследовании у пользователей статинов было более выраженное рентгенологическое прогрессирование ОА коленного сустава по сравнению с теми, кто принимал данную группу препаратов, несмотря на корректировку факторов, влияющих на индекс массы тела и метаболических нарушений [43]. Аналогичным образом 7-летнее исследование показало, что у лиц, употребляющих статины, риск развития дегенеративных заболеваний позвоночника выше, чем у лиц, не принимающих статины [44]. Однако эти результаты следует рассматривать с осторожностью, поскольку они были получены путем ретроспективной оценки базы данных. Следовательно, остается неясным, связана ли терапия статинами с ОА.

Наконец, имеется лишь скудная информация о потенциальных связях между антигипертензивной лекарственной терапией и MetOA. В исследовании с участием 2938 пациентов α -адренергическая терапия была связана с уменьшением боли и рентгенологического прогрессирования ОА коленного сустава, тогда как β -адреноблокаторы были связаны только с меньшим рентгенологическим прогрессированием [45]. Однако в другом когортном исследовании терапия β -адреноблокаторами была связана как с уменьшением боли, так и с меньшим потреблением опиоидов у пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного суставов [46], что указывает на необходимость дальнейших исследований. Наконец, внутрисуставная терапия антагонистом кальциевых каналов верапамилом, ингибитором пути Wnt/ β -катенин, предотвратила развитие ОА у крыс [47]. Но данных о влиянии такой терапии на течение ОА у людей нет.

Заключение

Важные успехи были достигнуты в понимании эпидемиологии и патофизиологии MetOA. Среди метаболических факторов риска, определяющих данный фенотип, выделяют ожирение и сахарный диабет 2 типа, которые изучены в эпидемиологических и фундаментальных исследованиях. Напротив, потенциальные ассоциации, связывающие дислипидемию и артериальную гипертензию с ОА, остаются спорными. Современные тенденции диктуют важность подбора терапии ОА у конкретного пациента с учетом особенностей у него фенотипа боли. Препараты группы SYSADOA могут

быть рекомендованы в терапии ОА как лекарственные средства, обладающие доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами. Кроме того, диацереин обладает достаточным анальгетическим потенциалом и может быть использован в качестве альтернативы традиционным НПВП у больных с противопоказаниями к последним. Повышение осведомленности о метаболическом фенотипе ОА среди врачей и других медицинских работников может позволить принять меры, способные замедлить эпидемию ОА, включая применение хорошо известных мер, используемых

для первичной и вторичной профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с применением хорошо известных мер, используемых для первичной и вторичной профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, повышение осведомленности о метаболическом фенотипе ОА среди врачей и других медицинских работников также позволит замедлить эпидемию ОА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Васильева Л.В., Ляхин Д.И. Влияние метаболического синдрома на клиническую картину остеоартроза. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 1: 8-11. [Vasil'eva L.V., Lahn D.I. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na klinicheskuyu kartinu osteoartroza. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2017; 1: 8-11 (in Russian)].
2. Матвиенко Е.В., Хмелевская И.Г. Остеоартроз у подростков на фоне гиперлипидного синдрома. *Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. Курск, 04-06 февраля 2016 года. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2016. С. 111-6. [Matvienko E.V., Hmelevskaja I.G. Osteoartroz u podrostkov na fone giperlipid'nogo sindroma. *Universitetskaja nauka: vzgljad v budushhee. Materialy mezhduнародной nauchno-prakticheskoy konferencii, posujashhennoj 81-letiju Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta i 50-letiju farmaceuticheskogo fakul'teta. Kursk, 04-06 fevralja 2016 goda. Kursk: Kurskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2016. S. 111-6 (in Russian)].**
3. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина* 2018; 1(9): 188-91 [Zakirova D.R., Burganov Je.R., Gajnutdinov A.R., Huzina G.R. Fenotipicheskaja klassifikacija osteoartrita i vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii. *Sovremennaja medicina* 2018; 1(9): 188-91 (in Russian)].
4. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология* 2019; 13(2): 4-8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Sovremennye podhody k fenotipirovaniju osteoartrita. *Sovremennaja revmatologija* 2019; 13(2): 4-8 (in Russian)].
5. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Новые возможности терапии у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом. *Медицинский совет* 2018; 1: 86-96. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Novye vozmozhnosti terapii u bol'nyh osteoartritom kolennyh sustavov i metabolicheskim sindromom. *Meditsinskii sovet* 2018; 1: 86-96 (in Russian)].
6. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al. Obesity and kneeosteoarthritis. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 1988; 109: 18-24.
7. Jiang L, Xie X, Wang Y et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(12): 1244-54. DOI: 10.1111/1756-185X.12895
8. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1842-7.
9. Gandhi R, Woo KM, Zywiol MG, Rampersaud YR. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg* 2014; 6: 23-7.
10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr Cartil* 2012; 20: 1217-26.
11. Tomi AL, Sellam J, Lacombe K et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2101-7.
12. Niu J, Clancy M, Aliabadi P et al. Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1194-203.
13. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30: 481-8.
14. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic kneeosteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3177-83.
15. Schett G, Kleyer A, Perricone C et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 403-9.
16. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015; 1: e000077.
17. Williams MF, London DA, Husni EM et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 944-50.
18. Baudart P, Louati K, Marcelli C et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2017; 3: e000442.
19. Zhang Y-M, Wang J, Liu X-G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7584.
20. Veronese N, Stubbs B, Solmi M et al. Kneeosteoarthritis and risk of hypertension: a longitudinal cohort study. *Rejuvenation Res* 2018; 21: 15-21.
21. Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP et al. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1471-9.
22. Oren TW, Botolin S, Williams A et al. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48: 1195-210.
23. Laiguillon M-C, Courties A, Houard X et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 1513-22.
24. Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. *J Biol Chem* 2017; 292: 14505-15.
25. Hamada D, Maynard R, Schott E et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1392-402.
26. de Munter W, van den Bosch MH, Sløetjes AW et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2016; 24: 844-55.
27. Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by

- atorvastatin in APOE*3Leiden. *CETP mice-atranslational model for atherosclerosis*. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 921–7.
28. Chan PB, Wen C. Spontaneous hypertensive rat exhibits bone and meniscus phenotypes of osteoarthritis: is it an appropriate control for MetS-associated OA? *Ann Rheum Dis* 2018; 77: e25.
 29. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Zmijewski M, ed. Osteoarthritis Cartil* 2019; 27(11): 1578–89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
 30. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB et al. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 443–53.
 31. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 819–35.
 32. Gomes WF, Lacerda AC, Mendonca VA et al. Effect of exercise on the plasma BDNF levels in elderly women with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 841–6.
 33. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(2): 75–82. [Alexeeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and metabolism* 2019; 16(2): 75–82 (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet10274
 34. Лила А.М., Мартынова Л.В., Лила В.А. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *РМЖ* 2016; 2: 70–7. [Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A. Diacerein v terapii osteoartrita kolennykh sustavov: rezultaty sravnitel'nogo issledovaniya. *RMZh* 2016; 2: 70–7. (in Russian)].
 35. Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е. Диациреин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. Современная ревматология 2016; 10(1): 21–5. [Luchikhina L.V., Karateev D.E. Diacerein pri osteoartrtoze: otkrytoe sravnitel'noe issledovanie. *Sovremennaya revmatologiya* 2016; 10(1): 21–5. (in Russian)].
 36. Shizhe Guo, Xianshan Guo, Hongya Zhang, Xuan'e Zhang, and Zhen Li. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Journal of Diabetes Research*. Volume 2020, Article ID 2593792, 9 pages
 37. Guo S, Guo X, Zhang H et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Zmijewski M, ed. J Diabetes Res* 2020; 2020 (11): 1–9. DOI: 10.1155/2020/2593792
 38. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M et al. Effects of Diacerein Intake on Cardiometabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem* 2021; 28 (4): 840–52. DOI: 10.2174/0929867327666200728134755
 39. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110594.
 40. Pelletier J-P, Raynaud J-P, Dorais M et al. An international, multi-centre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2020; 59(12): 3858–68. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072
 41. Nielen JTH, de Vries F, Dagnelie PC et al. Use of thiazolidinediones and the risk of elective hip or knee replacement: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 370–8.
 42. Al-Jarallah K, Shehab D, Abdella N et al. Knee osteoarthritis in type 2 diabetes mellitus: Does insulin therapy retard osteo-phyte formation? *Med Princ Pract* 2016; 25: 12–7.
 43. Eymard F, Parsons C, Edwards MH et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOA trial. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 609–14.
 44. Cheng Y-Y, Kao C-L, Lin S-Y et al. Effect of an increased dosage of statins on spinal degenerative joint disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2018; 8: e017442.
 45. Driban JB, Lo GH, Eaton CB et al. Exploratory analysis of osteoarthritis progression among medication users: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8: 207–19.
 46. Valdes AM, Abhishek A, Muir K et al. Association of beta-blocker use with less prevalent joint pain and lower opioid requirement in people with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1076–81.
 47. Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M et al. Verapamil protects against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/catenin signaling. *PLoS ONE* 2014; 9: e92699.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Oxana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Стародубова Антонина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9262-9233

Antonina V. Starodubova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9262-9233

Лискова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: liskovaj@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6271-8841

Yulia V. Liskova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: liskovaj@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6271-8841

Келехсаев Петр Андреевич – ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kelehksaevp@gmail.com

Petr A. Kelehksaev – assistant of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kelehksaevp@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.11.2021

Использование комбинированных препаратов как возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине

В.В. Ковальчук

СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург, Россия
vikoal67@mail.ru

Аннотация

Согласно статистике, боли в спине возникают у 70–90% населения, но, несмотря на огромные усилия по поиску путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с дорсалгиями и разнообразие терапевтических возможностей, многочисленные проблемы и вопросы терапии болевых синдромов окончательно не решены. Традиционно и наиболее часто в терапии боли в спине применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые дают как противовоспалительный, так и обезболивающий эффекты. Однако применение данных препаратов сопряжено с возможным развитием достаточно большого спектра нежелательных явлений. В статье рассматривается возможность применения комбинированной терапии с включением препаратов, которые способны повысить эффективность НПВП и снизить их неблагоприятные эффекты. Приводится обзор результатов исследования эффективности комбинации витаминов группы В и комбинации НПВП и витаминов группы В при терапии пациентов с дорсалгиями.

Ключевые слова: дорсалгия, боль в спине, витамины группы В, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Ковальчук В.В. Использование комбинированных препаратов как возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 44–49. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00108

Fixed combination drug therapy as an opportunity to improve the efficacy and safety of the conventional back pain treatment

Vitaly V. Kovalchuk

N.A. Semashko St.-Petersburg city Hospital, St. Petersburg, Russia
vikoal67@mail.ru

Abstract

According to statistics, 70–90% of the population suffer from back pain, however, despite the enormous efforts to find ways of improving the efficacy and safety of therapy for patients with dorsalgia, and the diversity of therapeutic options, numerous challenges and issues related to the pain syndrome therapy have not been addressed. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), having both anti-inflammatory and analgesic effects, are conventionally and most commonly used to treat back pain. However, the use of these medications is associated with the development of a rather broad range of adverse effects. The paper considers the opportunity of using the drug combination therapy with the inclusion of medications, capable of improving the NSAID efficacy and reduce the adverse reactions to NSAIDs. The results of studying the efficacy of the B vitamin combination and the combination of B vitamins with NSAID in treatment of patients with dorsalgia are reviewed.

Keywords: dorsalgia, back pain, B vitamins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Kovalchuk V.V. Fixed combination drug therapy as an opportunity to improve the efficacy and safety of the conventional back pain treatment. Clinical review for general practice. 2021; 9: 44–49. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00108

Согласно статистике, почти каждый человек в течение жизни испытывает дискомфорт той или иной степени выраженности в различных отделах позвоночника, а боли в спине возникают у 70–90% населения [1, 2]. Но, несмотря на огромные усилия мирового сообщества по поиску путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с дорсалгиями и разнообразие терапевтических возможностей, многочисленные проблемы и вопросы терапии болевых синдромов окончательно не решены [3].

Известно, что формирование болевого синдрома в спине происходит при участии нескольких патогенетических механизмов, основными из которых являются воспаление и мышечный спазм. На фоне болевых раздражителей возникает спинальный сенсомоторный

рефлекс в соответствующем ему сегменте спинного мозга, что сопровождается активацией мотонейронов и, в свою очередь, приводит к спазму иннервируемых ими мышц.

В повседневной практике для купирования болевого синдрома в спине клиницисты используют многочисленные группы препаратов:

- миорелаксанты;
- антиконвульсанты;
- SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis);
- протеолитические и вазоактивные препараты;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- противоотечные средства.

Наряду с другими лекарственными средствами традиционно и наиболее часто применяются НПВП, которые обеспечивают как противовоспалительный, так и обезболивающий эффекты. Однако применение данных препаратов сопряжено с возможным развитием достаточно большого спектра нежелательных явлений. Кроме того, существует обширный список ко- и коморбидных заболеваний и состояний, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению препаратов данной группы, и с данной точки зрения коморбидность пациента является основным критерием при назначении НПВП и выборе конкретного препарата.

В связи с перечисленными выше фактами медицинское сообщество находится в поиске путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с болевыми синдромами в спине.

Одним из основных направлений на этом пути является использование комбинированной терапии, для чего необходимо назначение препаратов, которые способны повысить эффективность НПВП, и комбинированных препаратов, в состав которых входят средства, повышающие эффективность терапии, и прежде всего речь идет о витаминах группы В.

Отмеченные выше обстоятельства и послужили стимулом для выполнения настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и безопасности традиционной терапии пациентов с болью в спине, а задачами – изучение влияния комбинированных препаратов, включающих в свой состав витамины группы В, на купирование болевого синдрома и улучшение функционального состояния пациентов.

Для решения поставленных задач исследования и достижения его цели было принято решение об изучении эффективности таких препаратов, как Нейродикловит (комбинация НПВП и витаминов группы В) и Нейромультивит (комбинация витаминов группы В), при терапии пациентов с дорсалгиями.

Почему выбраны именно данные препараты?

Как мы отметили, использование комбинированных препаратов, компоненты которых усиливают анальгетический эффект НПВП, представляется весьма перспективным, поскольку использование подобных комбинаций может обеспечить анальгетический синергизм, соответственно, повысить эффективность терапии и, что крайне важно, способствует уменьшению дозы и продолжительности приема НПВП.

Одним из таких комбинированных препаратов является Нейродикловит (капсулы модифицированного высвобождения, РУ № ЛС-002517 от 29.11.2011; производитель «Г.Л. ФармаГмбХ», Австрия). В состав Нейродикловита входят диклофенак и витамины группы В, которые с 50-х годов XX в. применяются во многих странах в качестве анальгетических средств.

Витамины группы В способствуют угнетению синтеза и ингибированию действия воспалительных медиато-

ров, что приводит к противовоспалительному и, соответственно, анальгетическому эффектам [4–6].

Кроме того, комплекс витаминов группы В стимулирует активность антиноцицептивных нейромедиаторов, а именно норадреналина и серотонина [7]. Также витамины группы В оказывают и нейротропное действие. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об активном участии витаминов группы В в метаболизме нейротрансмиттеров, аминокислот, липидов и углеводов, синтезе миелина и процессах энергетического обмена [8, 9].

Значительную роль в патогенезе нарушений, происходящих в центральной и периферической нервной системе, играет нарушение обмена тиамина, пиридоксина, цианокобаламина. Безусловно, идентифицировать конкретный витамин, дефицит которого привел к тому или иному поражению нервной системы, нередко весьма затруднительно, в связи с чем представляется целесообразным одновременное применение нескольких витаминов группы В [10].

Кроме того, отдельное введение витаминов, что практиковалось в течение многих лет, создает затруднения из-за необходимости многочисленных повторных внутримышечных инъекций.

Появление же новых форм лекарственных препаратов, содержащих комплексы витаминов группы В, которые в составе данных препаратов не взаимодействуют друг с другом, предоставило для клиницистов возможность более широкого использования данных средств при различных неврологических заболеваниях, а также способствовало повышению уровня комплаентности терапии и, соответственно, ее эффективности.

Одним из наиболее ярких представителей подобных препаратов является препарат Нейромультивит – комбинированный препарат, содержащий витамины группы В в оптимальном соотношении. Так, в состав таблетированной формы Нейромультивита входит 100 мг тиамин гидрохлорида (витамина В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆), а также 0,20 мг (200 мкг) цианокобаламина (витамина В₁₂).

Материалы и методы

Аналізу были подвергнуты результаты лечения 438 пациентов. Средний возраст 226 женщин и 212 мужчин составил 43,5 года (от 22 до 70 лет).

Исследование проводилось в два этапа.

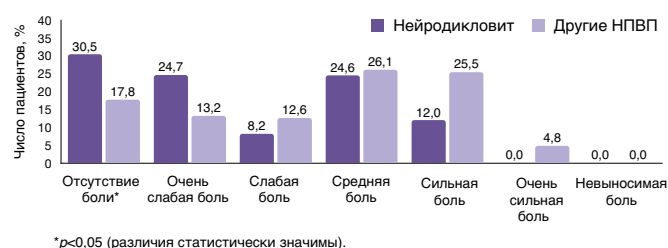
На первом этапе все пациенты были разделены на две терапевтические группы по 219 человек в каждой. Представители 1-й группы получали Нейродикловит, 2-й – один из других традиционно применяемых НПВП: пироксикам (n=73), ибупрофен (n=73), кеторолак (n=73).

Группы лечения были стандартизированы по различным многочисленным показателям, таким как возраст, пол, степень выраженности болевого синдрома и нарушений двигательных функций, психоэмоциональное состояние, вид патологии позвоночно-двигательного сегмента, а также проводимая сопутствующая терапия (принцип matched-controlled).

Рис. 1. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит.
Fig. 1. Pain syndrome severity according to VAS in patients, who received or did not receive Neurodiclovit.



Рис. 2. Степень выраженности болевого синдрома согласно МВЦТБ у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит.
Fig. 2. Pain syndrome severity according to the multidimensional verbal and color test of pain in patients, who received or did not receive Neurodiclovit.



Препараты назначались в следующих дозах:

- Нейродикловит – ежедневно по 1 капсуле 3 раза в сутки перорально (в течение 5 дней);
- пироксикам – ежедневно по 20 мг 2 раза в сутки перорально (в течение 7 дней);
- ибупрофен – ежедневно по 200 мг 3 раза в сутки перорально (в течение 7 дней);
- кеторолак – ежедневно по 10 мг 3 раза в сутки перорально (в течение 7 дней).

Анализ состояния пациентов и эффективности проведенной терапии на первом этапе проводился через 7 дней после начала лечения.

Задача второго этапа состояла в изучении эффективности и определении целесообразности применения витаминов группы В после прохождения курса терапии НПВП.

Для выполнения поставленной задачи пациенты двух групп первого этапа, у которых на фоне короткого курса НПВП отмечалось недостаточное купирование болевого синдрома (за исключением пациентов с очень сильной болью) и неполное восстановление двигательных функций (156 человек), были разделены на две терапевтические группы по 78 человек в каждой. Пациентам обеих групп были назначены различные методы реабилитации, а именно: лечебная физическая культура, мягкотканная мануальная терапия, физиотерапевтическое лечение. Дополнительно пациенты одной из групп получали препарат Нейромультивит (по одной таблетке 2 раза в сутки в течение 1 мес).

Ввиду субъективности оценки выраженности болевого синдрома для объективизации результатов исследования использовались две шкалы оценки боли: визу-

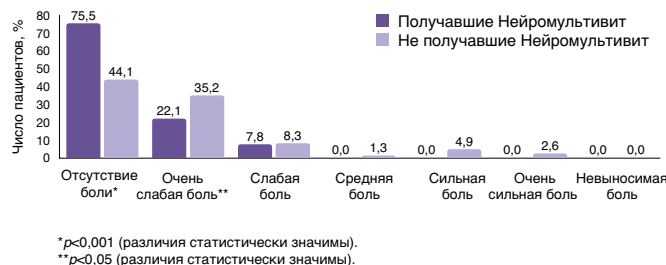
Рис. 3. Выраженность симптомов натяжения корешков у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит.
Fig. 3. Severity of nerve-root tension symptoms in patients, who received or did not receive Neuromultivit.



Рис. 4. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит.
Fig. 4. Pain syndrome severity according to VAS in patients, who received or did not receive Neuromultivit.



Рис. 5. Выраженность болевого синдрома согласно МВЦТБ у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит.
Fig. 5. Pain syndrome severity according to the multidimensional verbal and color test of pain in patients, who received or did not receive Neuromultivit.



альная аналоговая шкала (ВАШ) Хаскиссона [11] и многомерный вербально-цветовой тест боли (МВЦТБ) [12].

Выраженность ограничений двигательной активности и эффективность терапии относительно восстановления двигательных функций оценивались с помощью модифицированного варианта шкалы Уаддела [13].

Эффективность лечения также оценивалась на основании выраженности симптомов натяжения корешков (симптом Ласега).

Критерии включения пациентов в исследование (первый этап):

- верифицированный диагноз спондилогенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника (дискогенно-компрессионная радикулопатия L4–L5 или L5–S1, спондилогенная люмбагия);
- выраженный болевой синдром: очень сильная (70,1–90,0 мм) или максимальная (90,1–100 мм) боль по ВАШ;
- симптомы натяжения корешков положительной или резко выраженной степени;

Таблица 1. Степень восстановления двигательных функций у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит
Table 1. Degree of motor function recovery in patients, who received or did not receive Neurodiclovit

Степень восстановления двигательных функций	Получавшие Нейродикловит	Получавшие другие НПВП	p*
Достаточная	68,9 (151)	45,7 (100)	<0,01
Удовлетворительная	19,2 (42)	24,2 (53)	
Минимальная	11,9 (26)	25,1 (55)	<0,05
Отсутствует	0,0 (0)	5,0 (11)	

*Различия статистически значимы.

Таблица 2. Достаточное восстановление двигательных функций согласно шкале Уаддела у пациентов, получавших и не получавших Нейродикловит
Table 2. Sufficient motor function recovery according to the Waddell Score in patients, who received or did not receive Neurodiclovit

Показатель	Получавшие Нейродикловит	Получавшие другие НПВП	p*
Сгибание поясничного отдела позвоночника	75,8 (166)	46,6 (102)	<0,001
Разгибание поясничного отдела позвоночника	79,4 (174)	51,6 (113)	<0,001
Боковой наклон туловища вправо	86,8 (190)	58,4 (128)	<0,001
Боковой наклон туловища влево	79,4 (174)	55,7 (122)	<0,01
Подъем выпрямленной правой ноги	74,0 (162)	55,7 (122)	<0,05
Подъем выпрямленной левой ноги	60,7 (133)	53,9 (118)	
Способность удерживать на весу обе выпрямленные нижние конечности	56,2 (123)	48,4 (106)	
Переход из положения лежа в положение сидя в кровати	61,6 (135)	45,7 (100)	<0,05

*Различия статистически значимы.

- существенные нарушения двигательных функций в позвоночно-двигательном сегменте (22–30 баллов согласно модифицированному варианту шкалы Уаддела).

Критерии включения пациентов в исследование (второй этап):

- верифицированный диагноз спондилогенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника (дискогенно-компрессионная радикулопатия L4–L5 или L5–S1, спондилогенная люмбагия);
- болевой синдром: умеренная (30,1–50,0 мм) или сильная (70,1–90,0 мм) боль по ВАШ;
- нарушения двигательных функций в позвоночно-двигательном сегменте различной степени выраженности.

По окончании курса терапии проводилась оценка состояния пациентов и, соответственно, эффективности проведенного лечения.

Настоящее исследование является проспективным, сравнительным и открытым.

Результаты

Согласно результатам первого этапа исследования, наиболее эффективным препаратом в отношении купирования болевого синдрома через 7 дней после начала терапии был препарат Нейродикловит, эффективность которого в статистически значимой степени выше по сравнению с другими изучаемыми препаратами как согласно ВАШ, так и согласно МВЦТБ (рис. 1 и 2).

Также Нейродикловит в статистически значимой степени более эффективно, нежели другие НПВП, способствовал купированию корешкового синдрома (рис. 3).

Как показали результаты исследования, применение всех НПВП способствовало улучшению функционального состояния пациентов, однако при этом уровень восстановления двигательных функций в группе Нейродикловита был статистически значимо выше, чем в группе других НПВП (табл. 1).

Прием Нейродикловита способствовал восстановлению всех исследуемых движений в поясничном отделе позвоночника и увеличению их объема (табл. 2), особенно ярко данная тенденция проявилась в отношении боковых наклонов, сгибания и разгибания туловища. Уровень восстановления двигательных функций при выполнении подобных движений пациентами, в лечении которых использовались другие НПВП, был статистически значимо ниже (см. табл. 2).

В повседневной клинической практике короткий курс применения НПВП не всегда приводит к выраженным положительным результатам, либо болевой синдром и другие проявления спондилогенных заболеваний возобновляются или даже усиливаются после окончания приема НПВП. Безусловно, в подобных ситуациях нежелательно вновь и вновь прибегать к помощи НПВП или увеличивать их дозировку, прежде всего, вследствие возможного развития нежелательных явлений, и возникшую проблему необходимо решать иными способами. Одним из наиболее перспективных подобных методов является применение нейротропных витаминов группы В.

Данная идея и была реализована в рамках второго этапа настоящего исследования.

Согласно результатам данного этапа исследования, применение препарата Нейромультивит в статистически значимой степени способствовало улучшению со-

Таблица 3. Степень восстановления двигательных функций у пациентов, получавших и не получавших Нейромультивит, % (абс.)
 Table 3. Degree of motor function recovery in patients, who received or did not receive Neuromultivit, % (abs.)

Степень восстановления двигательных функций	Получавшие Нейромультивит	Не получавшие Нейромультивит	p*
Достаточная	97,4 (76)	75,7 (59)	<0,01
Удовлетворительная	2,6 (2)	11,5 (9)	
Минимальная	0,0 (0)	11,5 (9)	<0,05
Отсутствует	0,0 (0)	1,3 (1)	

*Различия статистически значимы.

стояния пациентов, у которых наблюдалась существенная положительная динамика в выраженности как объективных, так и субъективных проявлений спондилогенных заболеваний.

Так, согласно анализу эффективности проводимой терапии с помощью как ВАШ, так и МВЦТБ, у пациентов в группе Нейромультивита отмечалось более существенное купирование болевого синдрома, нежели у пациентов контрольной группы (рис. 4 и 5).

Кроме того, применение Нейромультивита в статистически значимой степени способствовало нормализации двигательных функций по сравнению с контрольной группой. Так, достаточное восстановление двигательных функций наблюдалось практически у всех пациентов, принимавших Нейромультивит (табл. 3).

Выводы

1. Назначение комплексного препарата Нейродикловит оправданно и целесообразно при болевых и корешковых синдромах и двигательных нарушениях, возникших на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

2. Выявлена высокая анальгетическая активность Нейродикловита, применение которого статистически значимо способствует купированию болевого синдрома при дорсалгиях.

3. Применение Нейродикловита способствует статистически значимому восстановлению двигательных функций пациентов со спондилогенными заболеваниями.

4. Нейродикловит оказывает статистически значимое положительное влияние на купирование и уменьшение выраженности симптомов натяжения корешков.

5. На острой стадии развития болевого синдрома Нейродикловит статистически значимо превосходит по

эффективности другие применяемые в рамках проведения данного исследования НПВП.

6. Применение комплексного препарата Нейродикловит, в состав которого входят НПВП и витамины группы В, позволяет сократить сроки применения НПВП и уменьшить их дозы.

7. Использование в комплексной терапии пациентов со спондилогенными заболеваниями витаминов группы В в оптимальном соотношении, что представлено в препарате Нейромультивит, способствует статистически значимому уменьшению выраженности как субъективных, так и объективных патологических проявлений спондилогенных заболеваний.

8. Добавление к традиционной терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника препарата Нейромультивит повышает ее эффективность, способствуя как купированию болевого синдрома, так и восстановлению двигательной активности пациентов.

Заключение

Таким образом, представляется оправданным и целесообразным проведение двухэтапной терапии пациентов с болевыми синдромами, возникшими на фоне спондилогенных заболеваний, с применением препарата Нейродикловит на первом этапе и препарата Нейромультивит на втором этапе.

Полученные в ходе проведения представленного исследования данные позволяют рекомендовать препараты Нейродикловит и Нейромультивит для широкого использования в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. *Consilium Medicum* 2004; 6 (8): 547–55. [Levin O.S. Diagnostika i lechenie neurologicheskikh proyavlenii osteokhondroza pozvonochnika. *Consilium Medicum* 2004; 6 (8): 547–55 (in Russian)].
2. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 110 (1): 55–8. [Koval'chuk V.V., Efimov M.A. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti i perenosimosti kratkikh kursov terapii razlichnymi nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami pri lechenii pacientov s dorsalgiiami. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2010; 110 (1): 55–8 (in Russian)].
3. Третьякова Е.А., Каракулова Ю.В. Клинико-биохимическое исследование механизмов формирования хронических болей в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 111 (9): 58–61. [Tret'yakova E.A., Karakulova Yu.V. Kliniko-biokhicheskoe issledovanie mekhanizmov formirovaniya khronicheskikh bolei v nizhnei chasti spiny. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 111 (9): 58–61 (in Russian)].
4. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Зусьман А.А. Современный подход к лечению тригеминальной невралгии. *Лечащий врач* 2011; 5: 5–10.

- [Gordeev S.A., Turbina L.G., Zus'man A.A. *Sovremennyi podkhod k lecheniyu trigeminal'noi nevrologii. Lechashchii vrach* 2011; 5: 5–10 (in Russian)].
5. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 116–20.
 6. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 107–15.
 7. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998; 12 (2): 136–41.
 8. Камчатнов П.П., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение препарата Нейробион в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115 (9-1): 60–4. [Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya., Chugunov A.V. *Primenenie preparata Neirobion v neurologicheskoi praktike. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115 (9-1): 60–4 (in Russian)].
 9. Singaram M, Krishnakumararaja V, Balasubramaniam S et al. Sensory nerve paresthesia following third molar surgery: effectiveness of an evidence based protocol. *SRMJ Res Dent Sci* 2014; 5 (1): 6–10.
 10. Камчатнов П.П. Применение витаминов группы В в неврологической клинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 114 (9): 105–11. [Kamchatnov P.R. *Primenenie vitaminov gruppy B v neurologicheskoi klinike. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2014; 114 (9): 105–11 (in Russian)].
 11. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–84.
 12. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е., Фадеев А.А. и др. Экспертная система оценки боли, созданная на основе «Многомерного вербально-цветового болевого теста». *Материалы конгресса «Традиционная медицина 2007». М., 2007. С. 502–7.* [Adashinskaya G.A., Meizerov E.E., Fadeev A.A. i dr. *Ekspertnaya sistema otsenki boli, sozdannaya na osnove «Mnogomernogo verbal'no-tsevtovogo boleвого testa». Materialy kongressa «Traditsionnaya meditsina 2007». М., 2007. С. 502–7 (in Russian)].*
 13. Waddell G. *The back pain revolution. 2nd ed.* Edinburg: Churchill Livingstone, 2004.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ковальчук Виталий Владимирович – д-р мед. наук, проф., руководитель Центра медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», зав. отд-нием реабилитации пациентов с поражением ЦНС. E-mail: vikoal67@mail.ru
Vitaly V. Kovalchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Medical Rehabilitation Centre St.-Petersburg City Hospital named after N.A. Semashko, Head of Department of Rehabilitation of patients with lesion of CNS. E-mail: vikoal67@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021

RAF RUS-NEU-NDC-NMV-05-2021-3003

Носовое дыхание как необходимая часть общего здоровья (обзор конференции)

Редакционный материал

Аннотация

Многие специалисты аргументированно назначают своим пациентам разного возраста терапию заболеваний, нарушающих процесс носового дыхания. Однако преимущества носового дыхания, а также последствия нарушений естественных дыхательных процессов не всегда очевидны. Ясности в этот вопрос внесла эксперт профессионального информационного ресурса для специалистов в области здравоохранения CON-MED.RU, врач-оториноларинголог, к.м.н. Елена Владимировна Чекалдина.

Ключевые слова: носовое дыхание, обструктивное апноэ сна, храп, оксид азота.

Для цитирования: Носовое дыхание как необходимая часть общего здоровья (обзор конференции). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 50–52. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00109

Nasal breathing as an essential component of overall health (conference overview)

Editorial article

Abstract

Many specialists prescribe justifiable therapy for disorders, affecting nasal breathing, to their patients of various age groups. However, the benefits of nasal breathing and the consequences of the natural breathing process disruption are not always clear. Elena V. Chekaldina, PhD, otolaryngologist, expert of the professional information resource for healthcare specialists CON-MED.RU provided more clarity on the issue.

Key words: nasal breathing, obstructive sleep apnea, snoring, nitric oxide.

For citation: Nasal breathing as an essential component of overall health (conference overview). Clinical review for general practice. 2021; 9: 50–52. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00109

Известно, что основная цель дыхания – доставить кислород в клетки и вывести углекислый газ из организма. В воздухе содержится 21% кислорода (O_2), из которых 2–3% потребляются организмом, и 0,03% углекислого газа (CO_2), потребность в котором составляет, по разным данным, 6–6,5%, поэтому организм производит и запасает CO_2 в легких и крови. В норме CO_2 является одним из механизмов, инициирующим вдох, поэтому потребность во вдохе – это не нехватка кислорода, а повышение уровня CO_2 в легких и крови. Углекислый газ обладает множеством эффектов: он помогает молекуле O_2 высвободиться из гемоглобина (Hb), поддерживает рН крови за счет запаса бикарбоната и угольной кислоты, предотвращает спазм гладкой мускулатуры.

Физиология дыхания такова. Воздух поступает в легкие, затем O_2 из альвеол переходит в кровь, связывается с молекулой Hb и транспортируется к клеткам. Продукт жизнедеятельности клеток, CO_2 , поступает в кровь, и повышение его уровня приводит к снижению рН крови. Согласно эффекту Вериги–Бора (зависимость степени диссоциации оксигемоглобина от величины парциального давления CO_2 в альвеолах легких и крови: при снижении парциального давления CO_2 сродство O_2 к Hb повышается, что затрудняет переход O_2 из капилляров в ткани), когда концентрация CO_2 в альвеолах и кровотоке достигает 5%, в этот момент O_2 отделяется от Hb и достигает клеток. При достижении критического уровня CO_2 хеморецепторы в кровеносных сосудах посылают сигнал в головной мозг (это один из механизмов регуляции дыхания).

Носовое дыхание является более выгодным с точки зрения насыщения кислородом. Так, при выдохе носом скорость прохождения воздуха ниже, следовательно, потери CO_2 происходят медленнее и ткани дольше потребляют кислород. Чрезмерная потеря CO_2 при ротовом дыхании ведет к уменьшению уровня кислорода в легких, крови и клетках, носовое дыхание увеличивает количество O_2 , потребляемого тканями, на 10–20%. Нарушение носового дыхания провоцирует формирование замкнутого круга: CO_2 теряется слишком быстро, компенсаторно происходит замедление выдоха, чтобы увеличить время для поглощения клетками O_2 , происходит стимуляция выработки слизи в носу и, как следствие – ухудшение носового дыхания, усиление ротового дыхания.

За последние годы вырос интерес ученых к оксиду азота (NO), присутствие которого выявлено в выдыхаемом воздухе. У здоровых людей в состоянии покоя почти весь NO поступает из верхних дыхательных путей с незначительным вкладом от нижних. Оксид азота производится в околоносовых пазухах, выдыхается вместе с воздухом и играет жизненно важную роль во многих биологических событиях: насыщении тканей O_2 (за счет вазодилатации), иммунном ответе (обладает бактерицидными свойствами), передаче нервных импульсов.

На уровень NO влияют некоторые факторы. Это хронические заболевания околоносовых пазух [например, у детей с синдромом Картагенера (первичная цилиарная дискинезия – редкое генетически детерминирован-

ное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики) уровни NO в носу чрезвычайно низки по сравнению со здоровыми людьми]; муковисцидоз, острый синусит (уровни NO повышаются, когда состояние пациентов улучшается). Лекарственные препараты, например, местные деконгестанты (ксилометазолин) также снижают уровень NO. При острых респираторных вирусных инфекциях или ринитах различной этиологии не обнаружено изменений уровня NO. Ингаляционные кортикостероиды также не оказывают влияния на уровень оксида азота.

Помимо описанных эффектов, есть предположение, что NO обладает защитными свойствами. Возможно, он угнетает рост различных микроорганизмов, образует токсичные азотные промежуточные соединения (пероксинитрит). Вероятно, NO также активизирует ферменты (циклооксигеназа, металлопротеиназа) и усиливает работу реснитчатого эпителия. NO улучшает поглощение O_2 и снижает сопротивление легочных сосудов. Интересно, что добавление NO во время ротового дыхания имитирует эффект носового дыхания, что способствует росту потребления кислорода на 10–20%, а у интубированных пациентов улучшает оксигенацию артерий и снижает легочное сосудистое сопротивление.

Носовое дыхание имеет ряд преимуществ: при прохождении через нос воздух очищается, согревается, увлажняется, реализуется обонятельная функция. В норме при носовом дыхании язык прилегает к небу и его боковое сопротивление противодействует давлению, оказываемому щечными мышцами. При нарушении носового дыхания у маленьких детей язык не прилегает к небу, нарушается его формирование, оно становится аркообразным, нарушается рост верхней и нижней челюстей: верхняя челюсть становится узкой, нижняя смещается кзади, формируются открытый прикус и так называемое аденоидное лицо. Последствиями такой ситуации становятся проблемы с глотанием и речью, стойкое ротовое дыхание, повышается риск развития синдрома обструктивного апноэ сна. Ротовое дыхание приводит к сухости слизистой ротовой полости, что провоцирует привычный кашель, сухости губ и языка, трещинам слизистых, галитозу (повышение уровня кислоты во рту способствует развитию кариеса и проблем с деснами, тонзиллолитиазу). Низкие уровни углекислого газа вызывают спазм гладкой мускулатуры и могут привести к рефлюксу, бронхиальной астме, ноктурии, а также к недополучению кислорода и, как следствие, к ухудшению функционирования организма в целом.

В детском возрасте самой частой причиной отсутствия носового дыхания становятся аденоиды. Размер и особенности строения аденоидов зависят от многих факторов: генетической предрасположенности, перенесенных инфекций верхних дыхательных путей, наличия или отсутствия на момент обследования воспалительных явлений в миндалинах. По мере роста ребенка, к 5–6 годам аденоиды увеличиваются в размерах, мак-

симально функционируя в 3–4 года, а затем начинают уменьшаться, полностью исчезая к периоду пубертата – 8–12 или 13–14 годам. Частые инфекции у детей могут привести к воспалению и гипертрофии аденоидов. К предпочтительным методам диагностики относят эндоскопическое исследование носоглотки (оценка наличия слизисто-гнояного отделяемого), при отсутствии такой возможности – рентгенографию в боковой проекции. Важно понимать, что пальцевое исследование носоглотки проводиться не должно. При отсутствии синуситов компьютерная томография не обязательна.

При гипертрофии аденоидов на фоне вирусных или бактериальных заболеваний проводят соответствующее лечение этих заболеваний (при вирусных инфекциях – симптоматическое орошение носа, деконгестанты с осторожностью; при бактериальных – курсы системных антибиотиков). При сопутствующем аллергическом рините показаны обследование и терапия у аллерголога (возможно назначение антигистаминных препаратов). Первой линией терапии аденоидов становятся интраназальные глюкокортикостероиды. Если в течение нескольких месяцев (8–12 нед) эффект незаметен, можно перейти к блокаторам лейкотриеновых рецепторов (с учетом противопоказаний). При неэффективности медикаментозной терапии (ночные апноэ, снижение слуха из-за экссудативного отита) показано удаление аденоидов. Послеоперационного ухудшения состояния иммунитета исследователи не наблюдают.

Носовое дыхание меняется и при искривлении перегородки носа, распространенность которого составляет около 90% в популяции, и при ринитах различной этиологии (острый инфекционный, аллергический и неаллергический). К основным симптомам аллергического ринита относят бесцветное обильное отделяемое из носа, чихание, заложенность носа, зуд в носу, ушах, глазах, отек и гиперемия век. При тяжелом течении заболевания появляются дневная сонливость, рассеянность (что стоит дифференцировать с синдромом дефицита внимания и гиперактивности), головная боль. Для диагностики аллергического ринита используются кожные тесты на предполагаемые аллергены и определение специфических иммуноглобулинов E к предполагаемым аллергенам. Дополнительно можно назначить риноцитограмму, но на основе результатов только этого метода формулировать диагноз не стоит. В качестве 1-й линии терапии детям младше 12 лет назначают интраназальные кортикостероиды (с 2 лет) и антигистаминные препараты II поколения (старше 6 лет в виде спрея), а детям старше 12 лет и взрослым – интраназальные кортикостероиды с возможным сочетанием с интраназальными антигистаминными препаратами. Если проводимая терапия оказывается неэффективной или есть лекарственная непереносимость, может быть назначен монтелукаст. Еще один вариант терапии – аллерген-специфическая иммунотерапия, способ снижения сенсibilизации путем длительного введения небольших доз аллергена с последующей выработкой к нему иммуноглобулинов G4.

Свой вклад в уменьшение носового дыхания может вносить гипертрофия небных миндалин. К причинам возникновения заболевания относят генетические факторы, повторяющиеся инфекции носа и носоглотки, вирусные (инфекционный мононуклеоз) или бактериальные (БСГА-тонзиллит) инфекции. Терапевтическая тактика предполагает удаление миндалин при нарушении сна или резекцию до I–II степени при анатомических особенностях миндалин.

Анкилоглоссия – короткая уздечка языка – малая врожденная аномалия, препятствующая полному объему движений языка в ротовой полости. Если анатомическая особенность не диагностируется в первые несколько дней после рождения, ребенок вынужденно начинает дышать ртом. Патология требует хирургического лечения.

Стойкое ротовое дыхание приводит к возникновению храпа (как правило, этот звук, производимый вибрацией мягких тканей верхних дыхательных путей во сне, происходит во время вдоха, встречается у каждого второго человека) и обструктивного апноэ сна (у 1–5% детей, чаще в возрасте 2–6 лет, и у 15–30% мужчин и 10–15% женщин). Апноэ – это полная остановка дыхания длительностью более 10 с, приводящая к пробуждению, его стоит отличать от гипопноэ – неполной остановки дыхания длительностью более 10 с (уменьшение воздушного потока не менее чем на 30%), характеризующейся падением уровня кислорода в крови на 3% и более. Индекс апноэ-гипопноэ высчитывается как суммарное количество эпизодов полной или частичной остановки дыхания в течение 1 ч сна или 1 ч исследований, на основании чего клиницист может оценить степень заболевания. К другим факторам риска обструктивного апноэ сна относят ожирение (каждые лишние 10% веса повышают риск в 6 раз), возраст старше 60 лет, мужской пол, курение, семейный анамнез. Помимо ночных симптомов (частые ночные пробуждения, nocturia – позывы к мочеиспусканию во время ночных пробуждений от приступа апноэ), различают дневные проявления заболевания: сонливость, утренние головные боли и проч. К осложнениям заболевания относят психоневрологические нарушения, боль в груди из-за стенокардии, учащенное сердцебиение из-за фибрилляции предсердий. Обструктивное апноэ сна повышает риск диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому таких пациентов стоит тщательно обследовать. Чаще всего заболевание диагностируется у людей с ИМТ от 30 кг/м² и коррелирует не столько с общим ожирением, сколько с увеличением размера шеи и окружности талии. Стоит оценить челюстно-лицевую область на предмет искривлений перегородки носа, ринитов, полипов, аденоидитов, новообразований носоглотки, гипертрофии небных миндалин, неба, небного языка, а также анатомических особенностей – микрогнатии (маленькой челюсти) или ретрогнатии (смещение ее кзади). Не стоит забывать о

Таблица. Шкала сонливости Эпворта
Table. Epworth Sleepiness Scale

Ситуация	Вероятность задремать или уснуть
Сидя, во время чтения	
При просмотре телепередач	
Сидя в общественном месте (кино, театр)	
В автомобиле в качестве пассажира при движении 1 ч и более	
Во второй половине дня, отдыхая лежа	
Во время разговора с кем-нибудь, сидя	
Сидя спокойно после обеда (без приема алкоголя)	
За рулем автомобиля в пробке, на светофоре	
Общая оценка	
*Вспомните ваше состояние за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Отметьте цифрами в правом столбце, насколько велика вероятность задремать или уснуть в нижеперечисленных ситуациях при условии, что 0 – никогда не засыпаю, 1 – есть некоторые шансы уснуть, 2 – умеренная вероятность уснуть, 3 – высокая вероятность уснуть.	

заболеваниях, которые могут способствовать укрупнению черт лица: гипотиреозидизм, акромегалия, макроглоссия и проч. Для диагностики также используется шкала сонливости Эпворта, состоящая из 8 вопросов, оценивающих вероятность засыпания в повседневных ситуациях (см. таблицу).

Полисомнография является золотым стандартом диагностики храпа и регистрирует множество показателей во время сна. По результатам проведенных исследований назначается хирургическое (устранение основного анатомического уровня обструкции, операции на небе, тонзиллэктомия, септопластика, эндоскопическая манипуляция на околоносовых пазухах) или консервативное лечение. К последнему относят снижение веса, ограничение употребления алкоголя, изменение положения тела во время сна (на боку, с приподнятым изголовьем), использование носовых расширителей или приспособлений для рта (каппы, устройства для выдвижения нижней челюсти и языка кпереди), искусственная вентиляция легких постоянным положительным давлением [СИПАП-терапия (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure)], предотвращающая коллапс дыхательных путей, средства от заложенности носа [интраназальные кортикостероиды, деконгестанты (краткосрочно) и орошение носа соляным раствором].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021



Полная видеозапись вебинара «Носовое дыхание как необходимая часть общего здоровья» доступна на портале CON-MED.RU

Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка 60 лет с жалобами на слабость, боли в спине, синяки на коже

Л.И. Дворецкий

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

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка 60 лет с жалобами на слабость, боли в спине, синяки на коже. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 53–54. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00110

Clinical case for self-monitoring. Female patient aged 60 complaining of fatigue, back pain, bruises under the skin

Leonid I. Dvoretzky

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

For citation: Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Female patient aged 60 complaining of fatigue, back pain, bruises under the skin. Clinical review for general practice. 2021; 9: 53–54. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00110

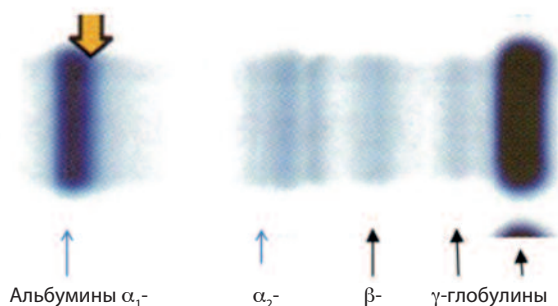
60-летняя больная обратилась с жалобами на слабость, боли в спине, синяки на коже. Считает себя больной около года, когда стала отмечать боли в спине, усиливающиеся при нагрузке. При обследовании были выявлены протеинурия до 1%, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч. Диагностирован латентный гломерулонефрит. Было рекомендовано динамическое наблюдение, однако больная к врачам не обращалась. В последнее время стала отмечать слабость, одышку при нагрузке, ухудшился аппетит.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, петехиально-пятнистые геморрагические

высыпания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное без хрипов. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений 84 в минуту, артериальное давление АД 160/90 мм рт. ст. Со стороны других органов без особенностей. Периферических отеков нет.

Анализ крови: гемоглобин 85 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $9 \times 10^9/л$. П-6, С-542, Л-30, М-10, тромбоциты – $95 \times 10^9/л$. СОЭ 65 мм/ч. Общий белок 100 г/л. Альбумины 30%, глобулины 65%. Мочевина – 12 ммоль/л, креатинин – 120 мкмоль/л. Анализ мочи: относительная плотность 1010. Белок – 3 г/сут. Л – 1–2 в п/зр. Проведено электрофоретическое исследование белков сыворотки (рис. 1). Обсуждается тактика дальнейшего диагностического поиска.

Рис. 1. Электрофорез белков сыворотки крови.
Fig. 1. Serum protein electrophoresis.



Наиболее информативный метод исследования?

- Компьютерная томография органов брюшной полости.
- Биопсия почки.
- Трепанобиопсия.
- Исследование антител к ДНК.
- Ангиография почечных сосудов.

Верный ответ на стр. 54.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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: 20.08.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.11.2021

Ответ на клиническую задачу «Пациентка 60 лет с жалобами слабость, боли в спине, синяки на коже»

Correct answer on clinical case «Female patient aged 60 complaining of fatigue, back pain, bruises under the skin»

Верный ответ: В – Трепанобиопсия.

Обсуждение

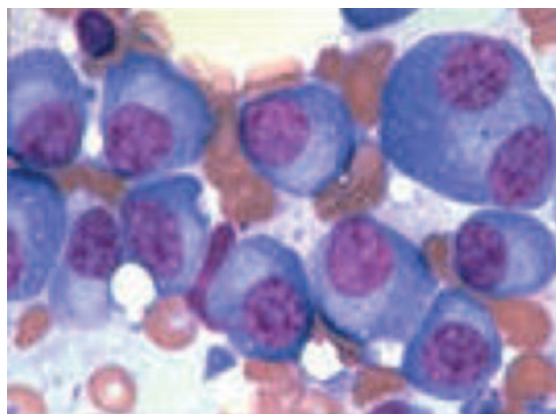
Наличие протеинурии на протяжении года и в момент обследования, повышение уровня мочевины и креатинина позволяют предполагать патологию почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). Наиболее частой причиной ХПН является хронический гломерулонефрит, который и был заподозрен при первом обращении к врачу года назад. Однако отсутствие изменений в осадке мочи, а также гиперпротеинемия до 100 г/л при выраженной протеинурии и отсутствии отеков не укладываются в картину хронического гломерулонефрита с развитием ХПН. В то же время отмечаются анемия, тромбоцитопения, значительное увеличение показателей СОЭ, которые в данной ситуации не могут быть объяснены исключительно наличием ХПН.

С учетом гиперпротеинемии больной проведено электрофоретическое исследование белков сыворотки для определения количественного содержания белковых фракций. При этом на электрофореграмме выявлена гомогенная, интенсивная по окраске полоска в зоне гамма-глобулиновой фракции (см. рис. 1), обозначаемая как М-градиент и свидетельствующая о наличии моноклонового протеина (М-протеина), продуцируемого патологическим клоном иммуноглобулинсинтезирующих клеток. М-протеин может выявляться при опухолевых лимфолиферативных заболеваниях (злокачественные лимфомы, миеломная болезнь), а также при другой патологии, сопровождающейся неопухолевой лимфоидной пролиферацией (системные васкулиты, ревматоидный артрит, хронический гепатит и др.). Анемия и тромбоцитопения у больной с наличием М-протеина в сочетании с признаками поражения почек требуют в первую очередь исключить миеломную болезнь (МБ) с поражением почек (миеломная нефропатия). МБ представляет собой опухолевое забо-

левание костного мозга, в основе которого лежит пролиферация клеток В-лимфоцитарной популяции. Особенностью МБ является секреция клоном опухолевых (миеломных) клеток однородных (моноклоновых) белков, ранее обозначавшихся как парапротеины. Эти белки относятся к иммуноглобулинам (Ig) G (IgG-миелома), реже – к IgA (IgA-миелома) или к фрагментам иммуноглобулинов (легкие или тяжелые цепи). Иногда легкие цепи могут обнаруживаться в моче (белок Бенс-Джонса). Большое количество М-протеина, проходящего через неповрежденные почечные клубочки, приводит к обструкции и повреждению почечных канальцев и интерстиция (миеломная нефропатия) с развитием ХПН.

Наиболее информативным методом исследования, подтверждающим МБ, является трепанобиопсия, или цитологическое исследование костного мозга, при котором обнаруживаются морфологически однотипные клетки с нежным ядром и интенсивной синей цитоплазмой, внешне напоминающие плазматические клетки (рис. 2).

Рис. 2. Пунктат костного мозга при миеломной болезни.
Fig. 2. Bone marrow biopsy in multiple myeloma.



Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Диагностика COVID-19: от противодействия пандемии к контролю над ней

Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. *Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Lancet. 2021 Dec 20;S0140-6736(21)02346-1. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1. Epub ahead of print. PMID: 34942102; PMCID: PMC8687671.*



Диагностика доказала свою исключительную важность для противодействия пандемии COVID-19. Существует три основных метода выявления инфекции SARS-CoV-2, роль которых меняется в ходе пандемии. Молекулярные тесты, такие как полимеразная цепная реакция, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность при выявлении вирусной РНК. ВОЗ рекомендует применение таких методов для подтверждения диагноза у лиц, имеющих симптомы заболевания, и для принятия мер по охране здоровья. Экспресс-тесты на антиген выявляют вирусные белки и, несмотря на более низкую чувствительность по сравнению с молекулярными тестами, обладают рядом преимуществ, таких как простота применения, высокая скорость получения результатов, более низкая стоимость и возможность выявить инфекцию у лиц с наиболее высоким риском передачи вируса другим людям. Экспресс-тесты на антиген могут быть использованы в качестве инструмента общественного здравоохранения для скрининга лиц, имеющих высокий риск инфицирования, для защиты уязвимых категорий, обеспечения безопасности путешествий, возобновления школьного обучения и общественных мероприятий, а также для восстановления экономики. По мере внедрения вакцины тесты на антитела (которые определяют ответ организма хозяина на инфицирование или вакцинацию) могут стать эффективным инструментом для мониторинга и обоснования государственной политики, однако их не следует использовать в качестве доказательства наличия иммунитета, поскольку корреляты защиты не изучены. Все три типа тестов на COVID-19 продолжают играть ключевую роль в процессе перехода от противодействия пандемии к контролю над ней.

Автоматическая диагностика COVID-19 на основании рентгенограмм грудной клетки методами глубокого обучения – история успеха или систематические ошибки сбора данных?

Dhont J, Wolfs C, Verhaegen F. *Automatic COVID-19 diagnosis based on chest radiography and deep learning – success story or dataset bias? Med Phys. 2021 Dec 24. doi: 10.1002/mp.15419. Epub ahead of print. PMID: 34951033.*



В последние два года альянс в сфере искусственного интеллекта (ИИ) представил несколько инструментов для автоматического скрининга на коронавирусную инфекцию 2019 (COVID-19) путем анализа рентгенограмм грудной клетки (РГК), точность которых, согласно сообщениям, зачастую превышает 90%. Однако отмечено, что во многих из этих исследований могла иметь место систематическая ошибка сбора данных, что могло приводить к чрезмерно оптимистичным результатам. Целью настоящего исследования было оценить, в какой мере систематические ошибки могли повлиять на производительность ранее разработанных перспективных сверточных нейронных сетей (CNN), а также определить, какой производительности следует ожидать от современных CNN при анализе реалистичных и не содержащих систематической ошибки данных.

Для оценки использовали пять CNN для категоризации по наличию/отсутствию COVID-19, а именно VGG19, ResNet50, InceptionV3, DenseNet201 и COVID-Net. Чтобы выполнить внутреннюю оценку и перекрестный анализ, создали четыре набора данных. Первый набор данных (BIMCV) соответствовал строгим критериям тестирования методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и был создан на основе данных из одной проверенной общедоступной базы данных, а второй набор данных (COVIDxB8) был создан на основе данных из шести онлайн-репозиториях РГК. Третий и четвертый наборы данных были получены путем комбинирования противоположных категорий из наборов данных BIMCV и COVIDxB8. Чтобы уменьшить разброс между наборами данных, их подвергли предварительной обработке, которая предполагала изменение размеров, нормализацию и выравнивание гистограммы. Эффективность ка-

тегоризации оценивали по результатам ряда тестов, выполненных без предварительной подготовки, используя такие параметры, как точность и отклик. Качественную оценку работоспособности выполняли путем оценки карт значимости, отображавших верхние 5, 10 и 20% сегменты исходных РГК с наиболее высокой значимостью, чтобы установить, были ли принятые CNN решения основаны на актуальной информации. В ходе дополнительного эксперимента, чтобы глубже исследовать причины возможной систематической ошибки сбора данных, все значения пикселей, располагавшихся за пределами легких, были обнулены путем автоматической сегментации снимков грудной клетки перед обучением и тестированием.

При использовании для обучения и оценки набора данных, созданного на основе данных из одного онлайн-источника (BIMCV), производительность всех CNN была сравнительно низкой (точность: 0,65–0,72, отклик: 0,59–0,71), однако при использовании внешней оценки она оставалась практически неизменной (точность: 0,58–0,82, отклик: 0,57–0,72). И наоборот, при проведении обучения и внутренней оценки с использованием комбинированных наборов данных все CNN показывали хорошие результаты для всех показателей (точность: 0,94–1,00, отклик: 0,77–1,00). Однако результаты последующей перекрестной оценки наборов данных были значительно хуже (точность: 0,10–0,61, отклик: 0,04–0,80). Применение карт значимости для всех наборов данных позволило установить, что при принятии решений CNN редко уделяли внимание областям внутри легких. При этом даже в тех случаях, когда значения всех пикселей, располагавшихся за пределами легких, принимали равными нулю, эффективность категоризации не менялась, а систематическая ошибка сбора данных сохранялась.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что после обучения на комбинированном наборе данных CNN чаще всего стремятся определить происхождение РГК, а не наличие или отсутствие заболевания. Такое поведение называют ускоренным обучением (short-cut learning). Показано, что, несмотря на соответствующую предварительную обработку изображений, источником системной ошибки становятся различия в суммарных значениях пикселей, а не наличие вложенного текста или символов. После обучения на проверенном реалистичном наборе данных, полученных из одного источника, в котором были скрыты находившиеся за пределами легких пиксели, современные CNN демонстрируют не слишком высокую чувствительность (<70%) выявления COVID-19 по РГК, что ставит под вопрос возможность их использования в качестве надежного инструмента для автоматического скрининга.

Основные положения. Результаты качественного и количественного анализа подтверждают, что многие инструменты на основе глубокого обучения, предназначенные для скрининга на COVID-19 путем анализа рентгенограмм, по всей видимости, подвержены системным ошибкам сбора данных. Создание карт значи-

мости показало, что высокая производительность по результатам внешней оценки не гарантирует надежность работы нейросети. Сегментация изображений легких показала, что, несмотря на нормализацию и выравнивание гистограммы, системные ошибки сбора данных связаны с различиями в суммарной интенсивности между наборами данных, а не с наличием вложенного текста или символов. При отсутствии системной ошибки сбора данных и наличии качественных изображений чувствительность и точность выявления COVID-19 нейросетями с современной архитектурой остается ниже 70%.

Применение трахеостомии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 – выводы исследования PРоVENT-COVID

Tsonas AM, Botta M, Horn J, Brenner MJ, Teng MS, McGrath BA, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PРоVENT-COVID Collaborative Group. Practice of tracheostomy in patients with acute respiratory failure related to COVID-19 – Insights from the PРоVENT-COVID study. *Pulmonology*. 2021 Sep 20;S2531-0437(21)00189-6. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.08.012. Epub ahead of print. PMID: 34836830; PMCID: PMC8450072.



Пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких в связи с острой дыхательной недостаточностью, вызванной коронавирусной инфекцией 2019 (COVID-19), трахеостомия может принести пользу. Целью настоящего исследования было изучить практику применения трахеостомии во время первой волны пандемии в Нидерландах, которая имела место в 2020 г., чтобы проверить наличие связи между временем проведения трахеостомии и исходом заболевания, а также идентифицировать факторы, так или иначе связанные с временем проведения процедуры.

Выполнен вторичный анализ данных исследования PРоVENT-COVID (PRACTICE of VENTILATION in COVID-19 («Практика применения искусственной вентиляции легких при COVID-19»)), представлявшего собой многоцентровое наблюдательное исследование, которое проводили в Нидерландах с марта по июнь 2020 г. на базе 22 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В качестве первичной конечной точки рассматривали долю пациентов, которым была выполнена трахеостомия; вторичными конечными точками были время проведения трахеостомии, длительность проведения искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и больнице, смертность, а также факторы, так или иначе связанные со временем выполнения трахеостомии.

Трахеостомия была выполнена 189 пациентам (18,5%) из 1023 в среднем через 21 день [17–28] с начала искусственной вентиляции легких. До и после онлайн-публикации поправок к национальным клиническим рекомендациям по трахеостомии, в которых особое внимание было уделено пациентам с COVID-19, выбор

времени проведения трахеостомии осуществляли одинаковым образом (21 день [17–28] против 21 дня [17–26]). Выполнение трахеостомии в период до 21 дня было связано с меньшей длительностью проведения искусственной вентиляции легких (в среднем 26 дней [21–32] против 40 дней [34–47]), а также с более высокими показателями смертности в ОРИТ (22,1% против 10,2%), больнице (26,1% против 11,9%) и на 90-й день (27,6% против 14,6%). Связь между какими-либо демографическими характеристиками пациентов или пара-

метрами искусственной вентиляции легких и временем проведения трахеостомии не выявлена.

Выводы. Во время первой волны пандемии в Нидерландах трахеостомию пациентам с COVID-19 выполняли поздно, а время проведения процедуры, вероятно, было связано с исходом заболевания. Тем не менее для более глубокого изучения этой связи необходимы проспективные исследования. Вопрос о том, какие факторы могут влиять на время проведения трахеостомии пациентам с COVID-19, остается открытым.

Пульмонология

Влияние инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* на чувствительность профилей для прогнозирования туберкулеза

Sumner T, Fiore-Gartland A, Hatherill M, Houben RMGJ, Scriba TJ, White RG. The effect of new *Mycobacterium tuberculosis* infection on the sensitivity of prognostic TB signatures. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Dec 1;25(12):1001-1005. doi: 10.5588/ijtld.21.0323. PMID: 34886930.



Тесты для выявления лиц с наиболее высоким риском развития туберкулеза позволят более эффективно подобрать профилактическую терапию. Целевой профиль продукта ВОЗ для проведения таких тестов задает оптимальную чувствительность и минимальную чувствительность прогнозирования вновь возникшего туберкулеза на уровне 90 и 75% соответственно. В ходе исследования CORTIS (Correlate of Risk Targeted Intervention Study) проведена оценка возможности использования транскриптомного профиля крови (RISK11) для прогнозирования вновь возникшего туберкулеза в условиях высоких показателей распространения заболевания. RISK11 позволяет

прогнозировать прогрессирование туберкулеза, однако оптимальный горизонт прогнозирования составляет всего 6 мес.

С помощью математической модели мы оценили возможный вклад последующего инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) в снижение чувствительности RISK11. Мы рассчитали эффект для разных пороговых значений RISK11 (60 и 26%) и разных допущений в отношении риска инфицирования.

Чувствительность модели, из которой были исключены случаи вновь возникшего туберкулеза, при длительности 15 мес составила 28,7% (95% ДИ 12,3–74,1) по сравнению с 25,0% (95% ДИ 12,7–45,9), наблюдавшимися в ходе исследования. Чувствительность модели была выше минимального значения (>75%) в течение 9 мес при пороговом значении 60% и в течение 12 мес при пороговом значении 26%.

Во-видимому, вновь возникшее заболевание оказывает незначительное влияние на прогностическую ценность профиля. Такие профили, как RISK11, могут быть наиболее полезными в том числе для членов семьи больного, когда известно примерное время заражения.

Кардиология

Крайне тяжелый аортальный стеноз, маскирующийся под острый коронарный синдром

Ghosh S, Batta A, Sharma YP, Panda P. Very severe aortic stenosis masquerading as acute coronary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021 Dec 23;14(12):e244627. doi: 10.1136/bcr-2021-244627. PMID: 34949582.



Тяжелый аортальный стеноз (АС) может в редких случаях проявляться как острый коронарный синдром с повышенным уровнем сердечных биомаркеров при неизмененных коронарных артериях. Ниже описан случай пациента с крайне тяжелым АС, проявившимся стенокардией напряжения и

покоя, а также высоким уровнем тропонина TnI. Ангиография выявила неизмененные коронарные артерии. При проведении эхокардиографии выявлен крайне тяжелый АС с пиковой скоростью потока 5,08 м/с, максимальным и средним градиентом давления 103 и 54 мм рт. ст. соответственно. Впоследствии пациенту провели успешную операцию – протезирование аортального клапана. Из-за дисбаланса «спроса и предложения» в состоянии гемодинамического стресса у пациентов с тяжелым АС может возникать субэндокардиальная ишемия, даже при нормальной проходимости коронарных артерий. Дальнейшая дегенерация и гибель кардиомиоцитов вызывают повышение уровня TnI, что говорит о начале стремительного ухудшения при тяже-

лом АС. Представленный случай подчеркивает важность тщательного физикального обследования и опе-

ративного применения эхокардиографии у пациентов со стенокардией для выявления тяжелого АС.

Эндокринология

Тяжесть протеинурии напрямую связана с риском развития гипотиреоза у взрослых

Kwong N, Medici M, Marqusee E, Wassner AJ. Severity of Proteinuria Is Directly Associated With Risk of Hypothyroidism in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.*

2021 Jan 23;106(2):e757-e762. doi: 10.1210/clinem/dgaa872. PMID: 34935035.



Протеинурия способна вызвать гипотиреоз или усугубить его течение – это может быть связано с выведением с мочой связанного с белком тиреоидного гормона. Однако точные данные о взаимосвязи между протеинурией и гипотиреозом по-прежнему отсутствуют. Целью настоящей работы было оценить распространенность гипотиреоза среди пациентов с протеинурией, а также определить взаимосвязь между развитием гипотиреоза и степенью тяжести протеинурии.

Ретроспективное когортное исследование проводили с декабря 1979 г. по март 2015 г. Все парные образцы для исследования уровней белка в моче и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке, измерение которых проводили в течение суток, отбирали у взрослых (возраст старше 18 лет), у которых хотя бы один раз был зафиксирован уровень белка в моче, превышающий 0,2 г/сут, или отношение белок/креатинин мг/мг. Образцы делили на тертили в зависимости от уровня

белка в моче. Средние значения концентрации ТТГ и риска повышения уровня ТТГ для отдельных тертилей сравнивали, используя ковариационный анализ и обобщенные оценочные уравнения. При этом учитывали возраст, пол, количество отобранных у пациента образцов и факт приема левотироксина.

В общей сложности проанализировано 2676 образцов, полученных от 2136 пациентов. Уровень ТТГ (среднее ± стандартная ошибка среднего, мЕд/л) был повышен при концентрации белка в моче в верхнем тертиле (более 1,75 г/сут) по сравнению с двумя нижними тертилями (2,09±0,07 против 1,59±0,07; 1,59±0,06; $p<0,001$). В верхнем тертиле чаще встречались уровни ТТГ, превышающие 5 мЕд/л (17,2% против 10,5%; 11,9%; $p<0,001$), при этом риск превышения пороговой концентрации ТТГ 5 мЕд/л не менялся (отношение шансов – ОШ 1,44; 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–3,09, $p=0,35$). В верхнем тертиле также имели место высокие распространенность (6,2% против 3,4%; 2,6%; $p=0,003$) и риск (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,05–2,84; $p=0,008$) повышения уровня ТТГ до более чем 10 мЕд/л. Аналогичные результаты были получены при сравнении образцов с высокой (нефротической) протеинурией (более 3,5 г/сут) с образцами, в которых уровень белка был ниже.

Авторы делают вывод, что гипотиреоз часто встречается у взрослых пациентов с протеинурией, а риск гипотиреоза прямо коррелирует со степенью тяжести протеинурии.

Гастроэнтерология

Стадии экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction.

Pancreatology. 2021 Nov 19;S1424-3903(21)00616-5. doi:

10.1016/j.pan.2021.11.005. Epub ahead of print. PMID: 34916141.



Переваривающая способность желудочно-кишечного тракта в большой степени, но не в полной мере обусловлена состоянием экзокринной функции поджелудочной железы, обеспечивающей практически полное переваривание потребляемой пищи и всасывание пищевых веществ. Коэффициент всасывания жиров (КВЖ), представляющий собой долю всасывания жиров (норма >93%), является показателем переваривающей способности. Эк-

зокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) — это состояние недостаточности пищеварения (КВЖ <93%) вследствие выраженного нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, несмотря на различную степень компенсации за счет активации внепанкреатического липолиза. Анализ на панкреатическую эластазу 1 (ПЭ1) в кале представляет собой наиболее широко используемый, хотя и не идеальный, неинвазивный метод определения выработки ферментов поджелудочной железы. Снижение выработки ферментов поджелудочной железы, или ЭНПЖ, коррелирует со снижением КВЖ. ЭНПЖ приводит к стеаторее, потере веса и дефициту питательных веществ, которые могут быть компенсированы заместительной ферментной терапией (ЗФТ) панкреатическими ферментами. Предложена система стадирования ЭНПЖ, основанная на измерении уровня ПЭ1 в кале, а

также, при необходимости, КВЖ и уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови. На первой стадии (легкая ЭНПЖ) уровень ПЭ1 в кале составляет 100–200 мкг/г; наличие стеатореи говорит о высокой вероятности развития заболевания вследствие внепанкреатических причин. Второй стадии (умеренная ЭНПЖ) соответствует уровень ПЭ1 в кале ниже 100 мкг/г в отсутствие клинических и/или лабораторных признаков стеатореи. На третьей стадии наблюдается выраженное снижение уровня ПЭ1 в кале и КВЖ при нормальном уровне витаминов (тяжелая ЭНПЖ, или ЭНПЖ без дефицита питательных веществ). На четвертой стадии наблюдается отклонение от нормы всех показателей (тя-

желая ЭНПЖ, или ЭНПЖ, сопровождающаяся дефицитом питательных веществ). На первой и второй стадиях ЭНПЖ поджелудочная железа функционирует удовлетворительно, поэтому ЗФТ панкреатическими ферментами может не быть лучшим выбором для лечения ранних стадий заболевания, а для определения клинической ценности ЗФТ необходимы дальнейшие исследования. Термин ЭНПЖ относится исключительно к третьей и четвертой стадиям ЭНПЖ, на которых требуется применение ЗФТ панкреатическими ферментами. При ЭНПЖ четвертой стадии также необходимо принимать добавки с комплексом питательных микроэлементов.

Неврология

Прогнозирование исхода заболевания при синдроме Гийена–Барре: валидация модифицированной шкалы Erasmus GBS Outcome Score на международном уровне

Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, Islam B, Papri N, et al; IGOS Consortium. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology*. 2021 Dec 22;10.1212/WNL.0000000000013139. doi: 10.1212/WNL.0000000000013139. Epub ahead of print. PMID: 34937789.



Варианты клинического течения и исходы синдрома Гийена–Барре (СГБ) чрезвычайно разнообразны и варьируют в зависимости от региона. Модифицированная шкала Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) представляет собой клиническую модель для прогнозирования потери трудоспособности у пациентов с СГБ. Она была разработана на основе данных исследования пациентов в Нидерландах. Цель исследования состояла в том, чтобы провести валидацию шкалы mEGOS для международного когортного исследования исходов СГБ (International GBS Outcome Study, IGOS), а также повысить ее эффективность и специфичность при применении в различных регионах.

Авторы публикации использовали данные проспективного исследования первых 1500 пациентов, которые принимали участие в исследовании IGOS, были старше 6 лет и не могли самостоятельно передвигаться. Оценивали способность шкалы mEGOS прогнозировать неспособность самостоятельно передвигаться через 4 и 26 нед при применении в начале и в первую неделю исследования во всей когорте пациентов, а также в регио-

нальных подгруппах, используя два показателя эффективности модели — (1) избирательность (площадь под ROC-кривой) и (2) калибровку (сопоставление наблюдаемой и прогнозируемой вероятности потери способности самостоятельно передвигаться). Чтобы повысить качество прогнозирования, была выполнена повторная калибровка модели, в которую вошла вся шкала mEGOS, не меняя отдельные прогностические факторы. Также проанализирована прогностическая способность отдельных факторов.

Подходящими для валидации шкалы mEGOS в начале исследования сочли 809 пациентов («Европа/Северная Америка» n=677, «Азия» n=76, другие n=56), а для валидации mEGOS в первую неделю — 671 пациента («Европа/Северная Америка» n=563, «Азия» n=65, другие n=43). Значения площади под ROC-кривой были выше 0,7 во всех региональных подгруппах. Наблюдаемые в подгруппе «Европа/Северная Америка» исходы были хуже прогнозируемых, в то время как таковые в подгруппе «Азия» были лучше прогнозируемых. Повторная калибровка повысила точность модели и позволила разработать специфическую региональную версию для Европы и Северной Америки (mEGOS-Eu/NA). Как и в исходной шкале mEGOS, в когорте IGOS основными предикторами неблагоприятного исхода были выраженная слабость в конечностях и более поздний возраст.

Шкала mEGOS представляет собой валидированный инструмент для прогнозирования неспособности самостоятельно передвигаться через 4 и 26 нед у пациентов с СГБ, в том числе живущих за пределами Нидерландов. Авторы публикации разработали специфическую региональную версию шкалы mEGOS для пациентов из Европы и Северной Америки.

Ревматология

Различия в степени нестабильности суставов влияют на процесс дегенерации хряща и изменения субхондральной кости

Arakawa K, Takahata K, Enomoto S, Yuichiro, Ozone K, Nakagaki S, Murata K, Kanemura N, Kokubun T. The difference in joint instability affects the onset of cartilage degeneration or subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Dec 11;S1063-4584(21)01001-3. doi: 10.1016/j.joca.2021.12.002. Epub ahead of print. PMID: 34906679.



Вопрос о том, где зарождается остеоартроз коленного сустава, в хряще или субхондральной кости, остается предметом дискуссии. Целью настоящего исследования было оценить влияние повышения или снижения степени нестабильности суставов на дегенерацию хряща и изменения субхондральной кости при остеоартрозе коленного сустава путем сравнения различных моделей нестабильности суставов.

Авторы исследования использовали модели разрыва передней крестообразной связки (РПКС) и дестабилизации медиального мениска (ДММ). Кроме того, были созданы модели избыточного смещения большеберцовой кости вперед (ИСБКВ) и контролируемой чрезмерной ротации большеберцовой кости (ЧРБК). Оценку

степени нестабильности суставов, анализ данных микрокомпьютерной томографии, гистологические и иммуногистохимические исследования проводили через 4 и 6 нед.

ИСБКВ подавляла нестабильность суставов в группе РПКС (6 нед; $p=0,032$), а ЧРБК – в группе ДММ (6 нед; $p=0,032$). Гипертрофия хондроцитов в группах РПКС и ДММ была более выраженной по сравнению с группой, в которой имело место фиктивное хирургическое вмешательство (6 нед; [РПКС против группы после фиктивной операции], $p=0,002$, 95% ДИ [5,983–33,025]; [ДММ против группы после фиктивной операции], $p=0,022$, 95% ДИ [1,691–28,733]). Что же касается субхондральной кости, объем костной доли в группах ДММ и ЧРБК был выше, чем в группах РПКС и ИСБКВ (6 нед; [ДММ против РПКС], $p=0,002$, 95% ДИ [7,404–37,582]; [ДММ против ИСБКВ], $p=0,014$, 95% ДИ [2,881–33,059]; [ЧРБК против РПКС], $p=0,006$, 95% ДИ [4,615–34,793]; [ЧРБК против ИСБКВ], $p=0,048$, 95% ДИ [0,092–30,270]).

Исследование показало, что нестабильность суставов способствует гипертрофии хондроцитов, при этом изменения субхондральной кости обусловлены различиями в состоянии передней крестообразной связки и мениска.

Дерматовенерология

Глобальное бремя заболеваний, передаваемых половым путем, и тенденции к их распространению в 1990–2019 гг.: данные наблюдательного исследования

Zheng Y, Yu Q, Lin Y, Zhou Y, Lan L, Yang S, Wu J. Global burden and trends of sexually transmitted infections from 1990 to 2019: an observational trend study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec 20;S1473-3099(21)00448-5. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00448-5. Epub ahead of print. PMID: 34942091.



Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), являются одной из главных проблем общественного здравоохранения по всему миру, однако данные о бремени ЗППП и тенденциях к их распространению в мире недостаточно представлены в литературе. Целью исследования было оценить глобальное бремя ЗППП и тенденции к их распространению в 1990–2019 гг.

В ходе наблюдательного исследования тенденций произведен сбор информации о впервые выявленных случаях, стандартизованном по возрасту показателе заболеваемости, продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) и стандартизованной по

возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность для пяти ЗППП (сифилис, хламидиоз, гонорея, трихомониаз и генитальный герпес) за 1990–2019 гг. с учетом пола, географического региона и причин заболеваемости. Использовали данные только одного исследования – «Глобальное бремя болезней 2019». Количественную оценку тенденций производили путем расчета годовых изменений стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости и стандартизованной по возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность в процентах.

В глобальном масштабе стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости демонстрировал тенденцию к снижению, его годовое изменение составляло 0,04% в 1990–2019 гг. (95% интервал неопределенности [ИН] от -0,08 до 0,00) и достигло 9535,71 на 100 000 человеко-лет (от 8169,73 до 11 054,76) в 2019 г. Стандартизованная по возрасту продолжительность жизни с поправкой на нетрудоспособность демонстрировала тенденцию к снижению. Расчетное годовое изменение этого показателя составило -0,92 (от -1,01 до -0,84) и достигло 22,74 на 100 000 человеко-лет (от 14,37 до 37,11) в 2019 г. В странах Африки к югу от Сахары наблюдались самые высокие значения стандартизован-

ного по возрасту показателя заболеваемости (19 973,12 на 100 000 человеко-лет, от 17 382,69 до 23 001,57) и стандартизованной по возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность (389,32 на 100 000 человеко-лет, от 154,27 до 769,74). У подростков имели место самые высокие показатели заболеваемости (18 377,82 на 100 000 человеко-лет, от 14 040,38 до 23 443,31) и стабильные общие тенденции распространения ЗППП. Исключение составила тенденция к росту заболеваемости сифилисом, которая наблюдалась с 2010 г. (347,65 на 100 000 человеко-лет, от 203,58 до 590,69) по 2019 г. (423,16 на 100 000 человеко-лет, от 235,70 до 659,01). Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости у мужчин (10 471,63 на 100 000 человеко-лет, от 8892,20 до 12 176,10) был выше, чем у женщин (8602,40 на 100 000 человеко-лет, от 7358,00 до 10001,18), при этом у женщин

стандартизованная по возрасту продолжительность жизни с поправкой на нетрудоспособность (33,31 на 100 000 человеко-лет, от 21,05 до 55,25) была выше, чем у мужчин (12,11 на 100 000 человеко-лет, от 7,63 до 18,93).

Интерпретация. Несмотря на то что в большинстве стран выявлено снижение стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости и продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность для ЗППП, в 1990–2019 гг. имел место рост абсолютных показателей заболеваемости и продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность. Таким образом, ЗППП по-прежнему остаются глобальной проблемой здравоохранения, особенно в странах Африки к югу от Сахары и Латинской Америки, что говорит о необходимости уделить этой проблеме больше внимания и принять профилактические меры.

Урология

Обновленные клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов по проведению адъювантной терапии пембролизумабом при почечно-клеточной карциноме, 2021 г.

Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, Ljungberg B, Marconi L, Klatter T, Volpe A, Abu-Ghanem Y, Dabestani S, Fernández-Pello S, Hofmann F, Kuusk T, Tahbaz R, Powles T, Bex A. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021 Dec 14;50302-2838(21)02198-9. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.022. Epub ahead of print. PMID: 34920897.



Вопрос об адъювантной терапии нематастатической почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива не решен. Ранее в ходе ряда клинических исследований ингибиторов тирозинкиназы не удалось продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости пациентов с этим заболеванием. Только одно исследование (S-TRAC) позволило получить доказательства увеличения безрецидивной выживаемости при лечении ситинибом, однако сигнал общей выживаемости выявлен не был. Keynote-564 – первое клиническое исследование ингибитора контрольных точек иммунного ответа, в ходе которого наблюдалось значимое увеличение безрецидивной выживаемости пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива при проведении адъювантной терапии пембролизумабом, антителом к белку PD-1. Выборка рандомизированных пациентов, в состав которой вошла группа пациентов после метастазэктомии, не имевших признаков заболевания (M1 NED), продемонстрировала значимое увеличение безрецидивной вы-

живаемости. Данные по общей выживаемости еще не готовы. Рабочая группа по подготовке рекомендаций по почечно-клеточной карциноме выпустила слабые рекомендации по применению пембролизумаба в качестве адъювантной терапии при светлоклеточном варианте почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива на основании данных исследования, которые будут действовать до тех пор, пока не будут получены окончательные результаты общей выживаемости. Тем не менее исследование вновь привлекло внимание к дискуссии о том, когда и кому следует выполнять метастазэктомию. Необходимо проявлять особую осторожность, чтобы не провести метастазэктомию пациенту с факторами плохого прогноза и быстро прогрессирующим заболеванием, наличие которых следует исключить до плановой метастазэктомии путем проведения контрольного исследования для подтверждения стадии заболевания. Информация для пациентов. Новые данные, полученные в ходе клинического исследования применения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пембролизумаба (антитело к белку PD-1) в качестве адъювантной терапии у пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива после хирургического вмешательства, показали, что применение препарата значимо увеличивает продолжительность безрецидивного периода, однако остается неясным, позволяет ли оно пролонгировать выживаемость пациентов. Поэтому пембролизумаб рекомендуют применять с осторожностью в качестве вспомогательной (адъювантной) терапии при светлоклеточном варианте почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива после хирургического вмешательства.

Онкология

Сывороточная болезнь при лечении обинутузумабом у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Elmanaseer O, Avelino ARM, Azem A, Raval M. Serum sickness reaction to obinutuzumab in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. BMJ Case Rep. 2021 Dec 22;14(12):e245557. doi: 10.1136/bcr-2021-245557. PMID: 34937753.



Сывороточная болезнь (СБ) – хорошо известное состояние, однако зачастую его не удается распознать из-за смазанных симптомов. СБ часто путают с заболеваниями иной этиологии, которые имеют схожие проявления. Обинутузу-

маб – это новое антитело к CD20, одобренное для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). На момент регистрации не было известно о связи препарата с СБ, однако такие реакции регистрировали при лечении другими антителами к CD20, такими как ритуксимаб. СБ по-прежнему встречается редко. При этом в определенных обстоятельствах ее важно точно и быстро распознать, чтобы обеспечить эффективное лечение кортикостероидами и снять симптомы воспаления. Рассмотрен случай пациента с ХЛЛ, у которого появились макуло-папулезная сыпь, высокая температура тела, полиартрит, а также повысился уровень маркеров воспаления, что соответствовало картине СБ, вызванной введением обинутузумаба, которую эффективно вылечили кортикостероидами.