



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru



DOCTOR.RU
INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 6 (2022)

A.N. KALYAGIN

For an interview with
Deputy Principal for Clinical
Work and Postgraduate
Education, Head of the Internal
Disease Propaedeutics Chair,
Irkutsk State Medical University
see pages 4–5

Калягин Алексей Николаевич

Интервью с проректором
по лечебной работе
и последипломному
образованию, заведующим
кафедрой пропедевтики
внутренних болезней
Иркутского государственного
медицинского университета
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 6 (2022)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Терапия.
Том 21, № 6 (2022)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2021 — 0,661

Главный редактор выпуска
«Доктор.Ру» Терапия. Том 21, № 6 (2022)
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор
Бордин Д.С., д. м. н.

Боровкова Н.Ю., д. м. н., доцент
Калягин А.Н., д. м. н., профессор
Киселёва Т.П., д. м. н.
Кузьмин И.В., д. м. н.
Торгашина А.В., к. м. н.
Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено
Калягиным А.Н.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.09.2022

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 21, № 6 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Калягин А.Н.:** «...врач должен обладать взглядом сокола, руками девушки, мудростью змеи и сердцем льва...»

КАРДИОЛОГИЯ

- 6–12 **Возможности управления факторами кардиоваскулярного риска в телемедицинских программах кардиологической реабилитации**
Котельникова Е.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Царёва О.Е.
- 13–18 **Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы**
Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Синькова Г.М., Рыжкова О.В., Варавко Ю.О.
- 19–24 **Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда**
Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Гузёва В.М.
- 25–28 **Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии**
Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т., Иванов В.В., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Тедеев Т.Г.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 29–34 **Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 35–40 **Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 41–44 **Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве)**
Аснер Т.В., Калягин А.Н., Киселёва Е.Р., Синькова Г.М., Синьков А.В.
- 45–48 **MALT-лимфома желудка у пациентки с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori***
Джулай Г.С., Джулай Т.Е.

ТЕРАПИЯ

- 49–53 **Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе**
Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р.
- 54–58 **Сложности диагностики первичного гиперпаратиреоза у пациента с эктопированной в средостение аденомой околощитовидной железы и полиоссальной фиброзно-кистозной остеодистрофией**
Пашкова Е.Ю., Евсиков А.И., Глотов Е.М., Митченко Ю.И., Гаджиев В.Р.
- 59–62 **Коррекция нарушений мочеиспускания на основании результатов комплексного уродинамического обследования**
Амиров А.Р., Бодрова Р.А., Гайнуллов А.Н., Шайхразиев Б.М.
- 63–66 **Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом**
Москалец О.В.

Doctor.Ru

INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 6 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **Professor A.N. Kalyagin:** «...a doctor needs to have falcon's eye, maiden's hands, snake's wisdom and lion's heart...»

CARDIOLOGY

- 6–12 **Possibilities of Managing Cardiovascular Risk Factors in Telemedicine Programs for Cardiac Rehabilitation**
E.V. Kotelnikova, V.N. Senchikhin, T.P. Lipchanskaya, O.E. Tsareva
- 13–18 **Postcovid Syndrome and Chronic Heart Failure: Current Issues**
D.Yu. Gamayunov, A.N. Kalyagin, G.M. Sinkova, O.V. Ryzhkova, Yu.O. Varavko
- 19–24 **Secondary Prevention in Patients with Ischemic Heart Disease after Myocardial Revascularization**
S.A. Boldueva, D.S. Evdokimov, V.M. Guzeva
- 25–28 **Clinical Case of the Novel Coronavirus Infection with the Development of Cardiovascular Complications Against the Background of Comorbid Pathology**
G.G. Kutelev, N.T. Mirzoev, V.V. Ivanov, D.V. Cherkashin, R.G. Makiev, T.G. Tedeev

GASTROENTEROLOGY

- 29–34 **Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 35–40 **Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 41–44 **The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave's Syndrome)**
T.V. Asner, A.N. Kalyagin, E.R. Kiseleva, G.M. Sinkova, A.V. Sinkov
- 45–48 **Gastric MALT Lymphoma in a Patient with Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori***
G.S. Dzhulay, T.E. Dzhulay

INTERNAL MEDICINE

- 49–53 **Assessment of Retrospective Analysis Results for the Use of Leflunomide in Chronic Sarcoidosis**
A.A. Vizeļ, I.Yu. Vizeļ, G.R. Shakirova
- 54–58 **Difficulties in Making a Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism in a Patient with Ectopic Mediastinal Parathyroid Adenoma Ectopic and Osteitis Fibrosa Cystica**
E.Yu. Pashkova, A.I. Evsikov, E.M. Glotov, Yu.I. Mitchenko, V.R. Gadzhiev
- 59–62 **Correction of Urination Disorders Based on a Comprehensive Urodynamic Examination's Results**
A.R. Amirov, R.A. Bodrova, A.N. Gainullov, B.M. Shaikhraziev
- 63–66 **Selective Immunoglobulin A Deficiency that Developed in the Long-Term Period after Rituximab Therapy**
O.V. Moskalets

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Internal Medicine.
Vol. 21, No. 6 (2022)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2021): 0.661

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Internal Medicine. Vol. 21, No. 6 (2022)
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

S.N. Avdeev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences
I.G. Bakulin, Professor, Doctor of Medical Sciences
D.S. Bordin, Doctor of Medical Sciences
N.Yu. Borovkova, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences
A.N. Kalyagin, Professor, Doctor of Medical Sciences
T.P. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences
I.V. Kuzmin, Doctor of Medical Sciences
A.V. Torgashina, Candidate of Medical Science
V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Galgalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of A.N. Kalyagin

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the United Catalogue

"The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.09.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Марьинов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulkin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Gepp, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protosenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...врач должен обладать взглядом сокола, руками девушки, мудростью змеи и сердцем льва...»



Калягин Алексей Николаевич — д. м. н., профессор, MBA, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1». Автор более 700 научных и учебно-методических работ, среди которых 6 монографий и 2 учебника.

Член президиума правления Ассоциации ревматологов России, рабочей группы по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Российского общества кардиологов, член правления Ассоциации медицинских и фармацевтических работников Иркутской области.

Имеет звание «Почетный учитель Монголии» и орден Монгольской Народной Республики «Полярная Звезда» и др.

— **Уважаемый Алексей Николаевич, почему Вы выбрали профессию врача? Кто были Ваши учителя?**

— История с выбором профессии занимательная, я впервые об этом рассказываю. Все началось с внутриутробного периода, т. к. моя мама, будучи беременной, зачитывалась замечательными романами Ю.П. Германа, посвященными врачебной профессии: «Дело, которому ты служишь», «Дорогой мой человек», «Я отвечаю за все». В результате я с раннего детства мечтал стать врачом.

Главным учителем и большим другом считаю своего научного руководителя профессора Ю.А. Горяева. Наши добрые отношения начали складываться еще в студенчестве, поскольку мне нравилась терапия, я постоянно выступал на заседаниях студенческого кружка, делал доклады на конференциях. По окончании мной 3-го курса Ю.А. Горяев предложил прийти к нему на кафедру пропедевтики внутренних болезней в качестве преподавателя. После института я под его руководством закончил ординатуру, выполнил последовательно кандидатскую и докторскую диссертации, а потом принял руководство кафедрой.

Среди клиницистов мне особенно хочется выделить блестящего специалиста-ревматолога Т.И. Злобину, которая искренне и самоотверженно боролась за каждого пациента, активно внедряла новые методы диагностики и лечения в практику возглавляемого

ее отделения и зажигала своей энергией каждого врача.

Как организатора здравоохранения своим учителем считаю прежнего главного врача больницы, в которой действует наша кафедра, Л.А. Павлюка. Он усмотрел во мне, 29-летнем враче, организаторские способности, назначил своим заместителем, у него я прошел школу заботы о людях и объединения коллектива для достижения общей цели.

Вообще, мне всегда везло с близкими людьми, с преподавателями, с руководством, коллегами по кафедре, вузу, больнице, каждому из них мне хочется сказать слова благодарности, в особенности нынешнему ректору, профессору И.В. Малову и его предшественнику, профессору А.А. Майборде.

— **Какой случай из клинической практики Вам больше всего запомнился? И какой Вы чаще всего приводите в пример студентам?**

— Наблюдения из практики — это не дело прошлого, это ежедневная консультативная работа: очно, по документам, по телефону. Поэтому студентам я чаще всего рассказываю о пациентах, которые были на утреннем консилиуме, на вчерашнем осмотре. Медицина динамично развивается, и клинические ситуации должны быть актуальными, соответствовать обстоятельствам, методам диагностики и терапии. Конечно, часто приходится вспоминать и старые

истории, добавляя, что если бы у нас тогда было бы такое-то исследование или такое-то лекарство, то мы бы достигли лучшего результата.

Вообще, мне импонирует подход Н.И. Пирогова, который не стеснялся говорить и писать о своих ошибках, а они есть у каждого врача. Важный результат такого разбора — осмысление и лучшее понимание проблемы, а в итоге предотвращение аналогичных проблем в будущем и у других врачей.

— **Расскажите, пожалуйста, подробнее об ордене Монгольской Народной Республики «Полярная Звезда». За какие достижения он был вручен?**

— Не буду приписывать себе великие достижения, это признание заслуг коллектива вуза. У нашего университета и системы здравоохранения Монголии очень продолжительная история взаимоотношений. В течение более чем 12-летней деятельности на посту проректора я стараюсь поддерживать дружеские отношения с монгольскими врачами. Ежегодно в Иркутском государственном медицинском университете учатся от 30 до 60 специалистов из Монголии различного профиля на программах повышения квалификации, есть студенты на программах специалитета, ординатуры и аспирантуры. Мы с большой радостью встречаемся с коллегами из Монголии, общаемся и обмениваемся опытом.

— Практически каждое второе распространенное заболевание неофициально именуют «пандемией XXI века», будь то ожирение, сахарный диабет, рак, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания. Что, на Ваш взгляд, можно назвать пандемией и почему?

— Современная парадигма гласит, что в экономически развитых странах доминирует хроническая неинфекционная патология. Долгое время мы полагали, что многие инфекционные болезни были успешно побеждены медициной XX века, но они периодически вспыхивают с новой силой, появляются новые варианты патогенов, свидетельство тому — коронавирусная инфекция, случаи заражения людей оспой обезьян, но в целом современный взгляд верен. Все же на первом месте среди причин смертности стоит сердечно-сосудистая патология.

Существенна роль острых сердечно-сосудистых событий — инфарктов миокарда и мозговых инсультов, но ирония современных терапевтических стратегий заключается в том, что при спасении жизни больного у него развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Причем этот исход может встречаться не только у изначально кардиологических пациентов, но и у излеченных онкологических больных, у которых поражение сердца возникает вторично, в результате лучевой или агрессивной химиотерапии. Потому проблемы ХСН и волнуют меня на протяжении всей моей врачебной и научной деятельности.

— **Пожалуйста, расскажите о новом в диагностике и лечении ХСН.**

— Действительно, ХСН — это очень интересная проблема, которой занимаются и коллектив кафедры, и клиники. Наши исследования касаются преимущественно сочетанной патологии. Началось все с изучения особенностей ХСН у больных ревматическими пороками сердца, которые либо не были по разным причинам прооперированы, либо перенесли только комиссуротомию. Рассматривались также взаимосвязи ХСН с остеоартритом и ревматоидным артритом, вопросы комплаентности, школы для больных.

Общий вывод всех этих исследовательских протоколов заключается в том, что ХСН — очень упорное заболевание, способное декомпенсироваться из-за самых разных факторов: злоупотребления солью, респираторной инфекции,

нарушений в приеме лекарственных препаратов или активации воспалительного процесса в суставах. Цель врача — рассмотреть минимальные признаки риска декомпенсации и использовать весь арсенал средств для ее предупреждения. Например, в наших исследованиях отмечена защитная роль использования метотрексата при лечении больных с ХСН, имеющих ревматоидный артрит.

— **Что отличает современного студента-медика? Какими навыками он должен обладать?**

— Медицина — это одно из наиболее древних искусств, потому ее истинные адепты во все века похожи друг на друга. Мудрый Авиценна говорил, что врач должен обладать взглядом сокола, руками девушки, мудростью змеи и сердцем льва, именно в этом ключе и осуществляется формирование специалиста. Если раньше доктор, окидывая пациента соколиным взором, пытался поставить диагноз по внешнему облику, то теперь опытный взгляд специалиста нужен для квалифицированной расшифровки различного рода исследований. Если в прежние годы врач должен был проявить львиную смелость, чтобы решиться на большую полостную операцию, то теперь с не меньшей отвагой он должен точно назначить современный препарат или спланировать мини-инвазивное вмешательство. А уж про нежные руки и мудрость можно и не говорить.

Прошли столетия, но каждый из перечисленных навыков по-прежнему востребован. Современные студенты так же любознательны, настроены на оказание максимальной помощи больному, хотя и несколько больше доверяют аппаратуре, нежели собственной клинической наблюдательности.

— **Как организовано последипломное образование врачей в Иркутском государственном медицинском университете? Какие направления/специальности сейчас наиболее востребованы? Есть ли какая-либо специфика обучения специалистов Восточной Сибири?**

— Иркутский государственный медицинский университет основан в 1919 году. Профессорско-преподавательский состав медицинского факультета был представлен учеными из Санкт-Петербурга, Казани, Томска и крупных клинических центров других городов, а также врачами из Общества Восточной Сибири, в основании кото-

рого участвовал ближайший друг С.П. Боткина — иркутский врач Н.А. Белоголовый.

Мне кажется, что в нашем городе и в вузе в частности сохранились замечательные научные школы: школа неврологов, основанная Х.Г. Ходосом; терапевтов, сформированная К.Р. Седовым; ревматологов, появившаяся благодаря Ю.А. Горяеву; эндокринных хирургов, созданная А.И. Соркиной и С.Б. Пинским, и др. Востребованность этих школ, уникальной системы подготовки кадров, воспитания специалистов сохраняется и в сегодняшней системе последиplomного образования, мы привлекаем специалистов из разных уголков нашей страны и зарубежья.

Думаю, что в нашем регионе, как и во всей стране, акцент делается на развитие системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования, активное внедрение симуляционных технологий и передового педагогического опыта. В последние годы мы активно расширяем спектр специальностей ординатуры — за относительно небольшой период лицензированы около 30 новых программ, что потребовало серьезной работы по подготовке педагогических кадров, освоению новых клинических баз, в том числе и в сфере частного здравоохранения. С гордостью могу сказать о том, что в вузе открыты и востребованы магистерские программы в областях управления здравоохранением, психологии и т. д.

— **В этом году журналу «Доктор.Ру» исполняется 20 лет. Что бы Вы могли пожелать нам в связи с юбилеем?**

— Журнал «Доктор.Ру» всегда был мультидисциплинарным, т. е. интересным каждому врачу — от акушера-гинеколога и педиатра до гериатра. Достигнув нынешнего высокого статуса, издание проделало большую работу, это заслуга редакции, которую сложно переоценить. Говорю об этом не понаслышке, поскольку сам руководим вузовским журналом на протяжении 15 лет.

Хочу искренне пожелать всем сотрудникам доброго здоровья, новых творческих достижений, личного счастья, которое поможет сделать окружающий мир лучше! Авторам — новых интересных тем для передовых исследований и клинических наблюдений, читателям и почитателям — полезного интеллектуального чтения!

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.



Возможности управления факторами кардиоваскулярного риска в телемедицинских программах кардиологической реабилитации

Е.В. Котельникова ✉, В.Н. Сенчихин, Т.П. Липчанская, О.Е. Царёва

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможности коррекции модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска (ФКР) и удовлетворенность пациентов, по результатам 12-месячной программы телемедицинской кардиореабилитации (ТМКР).

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Программу ТМКР завершили 28 пациентов (из них 85,7% мужчин; возраст — $55,2 \pm 10,7$ года) с ишемической болезнью сердца или/и артериальной гипертензией (АГ) 1–3-й степени, без когнитивной дисфункции и противопоказаний к реабилитации. Группу контроля составили 30 пациентов (из них 80% мужчин; возраст — $64,7 \pm 6,9$ года), находившихся под традиционным наблюдением. ТМКР включала офисное и дистанционное консультирование, мобильный мониторинг, использование мобильного приложения и Дневника пациента. Оценивались динамика модифицируемых ФКР (физической активности, АГ, курения, ожирения, дислипидемии, сахарного диабета) и удовлетворенность пациентов ТМКР.

Результаты. После завершения ТМКР отмечалось снижение систолического артериального давления (САД) с 144 ± 15 до 130 ± 16 мм рт. ст. ($p = 0,02$), диастолического АД (ДАД) — с $83,6 \pm 11,2$ до $73,3 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), уровня общего холестерина — с $5,3 \pm 1,3$ ммоль/л до $4,0 \pm 1,0$ ммоль/л ($p = 0,02$), холестерина липопротеинов низкой плотности — с $2,77 \pm 0,9$ до $1,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p = 0,04$), триглицеридов — с $1,61 \pm 0,28$ до $1,33 \pm 0,61$ ммоль/л ($p = 0,01$) при высокой удовлетворенности пациентов телемедицинской помощью ($20,9 \pm 11,2$ балла).

Заключение. Высокая пользовательская готовность и удовлетворенность пациентов телемедицинской помощью являются важными факторами практического внедрения современных технологий КР.

Ключевые слова: телемедицинская реабилитация, кардиоваскулярная профилактика, мобильный мониторинг.

Вклад авторов: Котельникова Е.В. — разработка концепции статьи, обработка литературных источников, подготовка рукописи; Сенчихин В.Н. — анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации; Липчанская Т.П. — проверка критически важного содержания; Царёва О.Е. — получение и обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Исследование выполнялось в рамках государственного задания «Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации» (№ НИОКТР 056-00065-22-00).

Для цитирования: Котельникова Е.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Царёва О.Е. Возможности управления факторами кардиоваскулярного риска в телемедицинских программах кардиологической реабилитации. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-6-12

Possibilities of Managing Cardiovascular Risk Factors in Telemedicine Programs for Cardiac Rehabilitation

E.V. Kotelnikova ✉, V.N. Senchikhin, T.P. Lipchanskaya, O.E. Tsareva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachia Str., Saratov, Russian Federation 410012

ABSTRACT

Study Objective: To study the possibilities of correcting modifiable cardiovascular risk factors (FCR) and patient satisfaction according to the results of a 12-month program of telemedicine cardiorehabilitation (TMCR).

Study Design: Prospective comparative study.

Materials and Methods. The TMCR program was completed by 28 patients (of which 85.7% were men; age — 55.2 ± 10.7 years) with ischemic heart disease and/or arterial hypertension (AH) of the 1st–3rd degree, without cognitive dysfunction and contraindications to rehabilitation. The control group consisted of 30 patients (of which 80% were men; age 64.7 ± 6.9 years) who were under traditional observation. TMCR included office and remote consultations, mobile monitoring, the use of a mobile application and the Patient's Diary. The dynamics of modifiable FCR (physical activity, hypertension, smoking, obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus) and satisfaction of patients with TMCR were assessed.

Study Results. After completion of TMCR, there was a decrease in systolic blood pressure (SBP) from 144 ± 15 to 130 ± 16 mm Hg ($p = 0.02$), diastolic blood pressure (DBP) — from 83.6 ± 11.2 to 73.3 ± 11.3 mm Hg ($p = 0.03$), total cholesterol level from 5.3 ± 1.3 mmol/l to 4.0 ± 1.0 mmol/l ($p = 0.02$), low-density lipoprotein cholesterol — from 2.77 ± 0.9 to 1.9 ± 0.9 mmol/l ($p = 0.04$), triglycerides — from 1.61 ± 0.28 to 1.33 ± 0.61 mmol/l ($p = 0.01$) with high patient satisfaction with telemedicine care (20.9 ± 11.2 points).

Conclusion. High user readiness and patient satisfaction with telemedicine care are important factors in the practical implementation of modern CR technologies.

Keywords: telemedicine rehabilitation, cardiovascular prevention, mobile monitoring.



✉ Котельникова Елена Владимировна / Kotelnikova, E.V. — E-mail: kotel_elena@mail.ru

Contributions: Kotelnikova, E.V. — development of the concept of the article, processing of literary sources, preparation of the manuscript; Senchikhin, V.N. — analysis and interpretation of the results, approval of the manuscript for publication; Lipchanskaya, T.P. — verification of critical content; Tsareva, O.E. — receiving and processing data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

The study was carried out within the framework of the state task “Development of methods and algorithms for the intellectual analysis of medical data for the telemedicine model of cardiovascular prevention and rehabilitation” (No. 056-00065-22-00).

For citation: Kotelnikova E.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P., Tsareva O.E. Possibilities of Managing Cardiovascular Risk Factors in Telemedicine Programs for Cardiac Rehabilitation. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-6-12

ВВЕДЕНИЕ

Кардиологическая реабилитация (КР) признана базовым компонентом вторичной сердечно-сосудистой профилактики и рекомендуется пациентам после острого коронарного синдрома, операций ревазуляризации, при стабильной стенокардии и сердечной недостаточности [1]. Вопреки доказательствам снижения риска внезапной смерти, повторных коронарных событий и прогрессирования атеросклероза, положительного влияния КР на социально-психологический статус пациентов и качество жизни констатируется повсеместно низкая приверженность к ее программам [2].

Изучение факторов неучастия в программах КР показало, что только две трети пациентов при выписке получают направление на реабилитацию, из них около половины посещают 1 сеанс, а полноценно выполняют ее 17,7% участников [3]. Клиническая актуальность этих фактов обусловлена наличием взаимосвязи между количеством сеансов физических тренировок (ФТ) и улучшением прогноза после перенесенного коронарного события: каждые 5 выполненных ФТ ассоциируются с более низкой смертностью (скорректированное отношение рисков (ОР) = 0,87 [95% ДИ: 0,83–0,92]); снижением общего риска сердечных событий (скорректированное ОР = 0,69 [95% ДИ: 0,65–0,73]) [4].

Потребность здравоохранения в увеличении объема КР может быть реализована в рамках новых организационных моделей, интегрирующих ее внестационарные формы и возможности телекоммуникационных технологий [5]. Эффективность телемедицинской кардиореабилитации (ТМКР) подтверждена выводами исследований, демонстрирующих, что при ТМКР и традиционной КР (на базе центров/отделений) показатели физической работоспособности (ФРС), качества жизни, смертности и сердечных событий, связанных с выполнением ФТ, сопоставимы [6, 7].

Незначительная доля серьезных кардиальных событий [8] свидетельствует о безопасности программ ТМКР, сформированных на базе клинических рекомендаций; наличие телеметрического контроля позволяет выполнить полный курс ФТ вне лечебного учреждения [9].

Использование mHealth-вмешательств (мобильного мониторинга показателей, электронных напоминаний, интернет-приложений с образовательным контентом, поддержки решений) в короткой постстационарной программе ТМКР способствовало тому, что у 200 пациентов с инфарктом миокарда риск повторных госпитализаций от всех причин стал на 52% ниже, чем у больных, наблюдавшихся традиционно (ОР = 0,48 [95% ДИ: 0,26–0,88]); частота 30-дневной повторной госпитализации составила 6,5% (13/200) в группе ТМКР и 16,8% (145/864) в группе традиционного наблюдения [10].

Доказательства безопасности и эффективности ТМКР, а также результаты изучения предпочтений больных позволили высоко оценить эту технологию как «реинжиниринг, включающий широкий спектр услуг с параметрами, отвечающими индивидуальным потребностям пациентов» [11, 12]. Наличие в России технической платформы и пользовательских возможностей для развития этого направления подтверждаются данными отчета “Digital 2022: The Russian Federation”: зарегистрированы 227,3 млн пользователей мобильной связи (155,8% от общей численности населения с учетом наличия нескольких сим-карт) с ростом за последний год на 4,1 млн человек (+1,9%), преимущественно за счет пользователей в возрасте 55+¹.

Дистанционное сопровождение пациентов в программах ТМКР строится на принципах самоконтроля и модификации образа жизни (регистрация контролируемых показателей, электронные отчеты, совместное принятие решений в процессе дистанционного консультирования, самообучение), что значительно расширяет рамки КР и способно модифицировать факторы сердечно-сосудистого риска (ФКР) [13–16].

Цель исследования: изучить возможности коррекции модифицируемых ФКР и удовлетворенность телемедицинской помощью пациентов, по результатам выполнения 12-месячной программы ТМКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное исследование проводилось в НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (ректор — А.В. Ерёмин). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие.

Критерии включения: документированная ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный острый коронарный синдром, процедура ревазуляризации) или/и АГ 1–3-й степени; отсутствие когнитивной дисфункции [17] и противопоказаний к физической реабилитации²; наличие у пациента/членов семьи мобильного устройства (Android 4.3+ или iOS 10+).

После 12 месяцев наблюдения пригодными для анализа оказались данные о 28 пациентах группы ТМКР (из них 85,7% мужчин, средний возраст — 55,2 ± 10,7 года) и 30 больных группы контроля, находившихся на традиционном амбулаторном наблюдении (из них 80% мужчин, средний возраст — 64,7 ± 6,9 года). Исходные характеристики участников исследования представлены в *таблице 1*.

С целью выяснения заинтересованности и технической доступности дистанционного наблюдения для пациентов проводился предварительный опрос [18]. Исходное и итоговое офисное консультирование включало также

¹ Datareportal. Digital 2022: The Russian Federation. URL: <https://datareportal.com/reports/digital-2022-russian-federation> (дата обращения — 24.09.2022).

² Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioСоматика. 2014; 1(прил.): 5–41.

необходимые инструментальные и лабораторные исследования, заполнение опросников. С помощью системы поддержки принятия решений³ формировалась индивидуальная программа ФТ. Критерии диагностики и целевые значения ФКР, планы лекарственной терапии определялись в соответствии с клиническими рекомендациями⁴.

Пациенты группы ТМКР получили информацию о деталях программы и использования цифрового регистратора ЭКГ (ECG Dongle, «Нордавинд-Дубна», Россия) и трекера

физической активности (ФА) (Beurer AS 80, GmbH, Германия). Передача ЭКГ осуществлялась через мобильное приложение на «облачный» сервер, записи были доступны для просмотра в личном кабинете врача cardiosgmu. Интерфейс приложения позволял передавать ситуационные жалобы и дополнительно сохранять PDF-фрагменты ЭКГ в памяти смартфона.

Дневник пациента отражал контроль массы тела, отеков, АД и передавался по электронной почте. Показатели объема и переносимости выполненных ФТ оценивались

Таблица 1 / Table 1

Исходные характеристики пациентов групп телемедицинской кардиореабилитации (ТМКР) и контроля, n (%)
Baseline characteristics of patients in the telemedical cardiological rehabilitation group and controls, n (%)

Параметр	Группа ТМКР (n = 28)	Группа традиционного наблюдения (n = 30)
Возраст, годы	55,2 ± 10,7	64,7 ± 6,9
Пол:		
• мужчины;	24 (85,7)	24 (80,0)
• женщины	4 (14,3)	6 (20,0)
Образование:		
• высшее;	19 (67,9)	18 (60,0)
• среднее	9 (32,1)	12 (40,0)
Проживание:		
• одиночное;	2 (7,1)	2 (6,7)
• совместное	26 (92,9)	28 (93,3)
Занятость на время включения в исследование:		
• работают;	20 (71,4)	11 (36,7)
• не работают	8 (28,6)	19 (63,3)
Место проживания:		
• город (Саратов);	26 (92,9)	22 (73,3)
• город (другой);	2 (7,1)	7 (23,3)
• село	0	1 (3,4)
Диагноз:		
• острый коронарный синдром + коронарное стентирование;	8 (28,6)	6 (20,0)
• острый коронарный синдром без коронарного стентирования;	3 (10,7)	2 (6,7)
• стенокардия напряжения I–III функционального класса;	7 (25,0)	5 (16,65)
• артериальная гипертензия 1–3-й степени без аритмии;	3 (10,7)	5 (16,65)
• артериальная гипертензия 1–3-й степени + аритмия	7 (25,0)	12 (40,0)
Коморбидность	13 (46,4)	23 (76,7)
Источник направления:		
• кардиологический стационар;	19 (67,9)	15 (50,0)
• кардиологический санаторий;	3 (10,7)	1 (3,4)
• районная поликлиника	6 (21,4)	14 (46,6)
Модифицируемые факторы риска:		
• артериальная гипертензия;	23 (82,1)	30 (100,0)
• сахарный диабет 2 типа;	3 (10,7)	9 (30,0)
• курение;	10 (35,8)	12 (40,0)
• низкая физическая активность;	15 (53,6)	26 (86,7)
• ожирение;	3 (10,7)	11 (36,7)
• дислипидемия	26 (92,9)	26 (86,7)

³ Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.Н. и др. Выбор программы физической реабилитации для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2016618410/28.07.2016. Бюллетень № 8.

⁴ Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации...; Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК). Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(5): 103–58. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

по шкале Борга 6-20 [19]. При развитии симптомов рекомендации (алгоритм действий) для пациентов были доступны в мобильном приложении⁵. Внеплановые дистанционные консультации инициировались врачом — при наличии изменений на ЭКГ, жалоб или необходимости коррекции параметров мониторинга; пациентом — при необходимости.

Эффективность ТМКР оценивалась по динамике показателей ФРС и ФКР (АГ, курения, ожирения, дислипидемии, СД). Уровень ФРС определялся по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ)⁶ при сравнении итоговых и исходных данных.

Оценка удовлетворенности пациентов телемедицинской помощью осуществлялась по опроснику Client Satisfaction Questionnaire-8 [20]: ответу присваивали от 1 до 4 баллов; максимальная оценка — 32 балла.

Для расчетов использовался пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Непрерывные показатели представлены как $M \pm m$; дискретные — в натуральных величинах (абс.) и в виде частот встречаемости (%). Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Кроме показателей ТШХ, нормальное распределение установлено для всех данных.

Статистическая значимость изменений непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, оценивалась с помощью парного t-теста Стьюдента; для параметра ТШХ применяли непараметрические методы Манна — Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для парных измерений). Сравнение частот встречаемости показателей производилось на основе критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты опроса (табл. 2) свидетельствовали о высоком уровне доступности Интернета в группах. Пациентов группы ТМКР чаще, чем группы контроля, интересовала информация о здоровье: 23 (82,1%) против 11 (36,7%); они были более осведомлены о возможностях телемедицины: 23 (82,1%) против 10 (33,3%); реже нуждались в посторонней помощи при работе с электронной почтой или мобильным устройством: 2 (7,1%) против 6 (20%).

Потенциально важными факторами, мотивирующими на участие в КР, явились «заинтересованность в специализированном наблюдении» и «отсутствие платы за медицинское наблюдение» (100% в обеих группах), а также возможность врачебного наблюдения (23 (82,1%) и 25 (83,3%) соответственно в группах ТМКР и контроля).

За период ТМКР передана 1421 ЭКГ (в среднем 51 ЭКГ на 1 пациента), из них 83 (5,8%) ЭКГ оказались связанными с развитием симптомов. Больные выполняли $2,5 \pm 1,7$ сеанса ФТ в неделю, при этом 12 (42,9%) участников — больше 2 сеансов ФТ в неделю. Проведены 104 сеанса телемедицинского консультирования, инициированного врачом (3,7 сеанса на 1 пациента), и 128 консультаций, инициированных пациентами (4,6 сеанса на 1 пациента). Структура поводов для консультаций представлена на рисунке.

Исходно в группах ТМКР и традиционного наблюдения соответственно преобладали АГ, дислипидемия и низкая ФА (см. табл. 1). По завершении 12-месячной программы ТМКР (табл. 3) у пациентов группы ТМКР наблюдалось снижение систолического АД (САД) ($p = 0,02$), диастолического АД (ДАД) ($p = 0,03$), уровней общего холестерина ($p = 0,02$),

Таблица 2 / Table 2

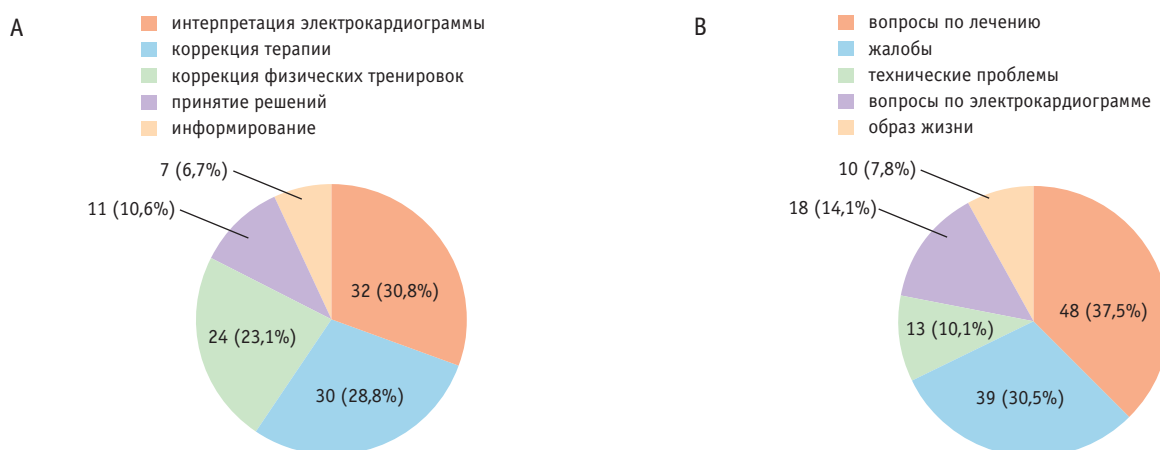
Характеристики использования Интернета и мотивация к телемедицинскому наблюдению, по данным опроса пациентов групп телемедицинской кардиореабилитации (ТМКР) и контроля, n (%) Characteristics of the use of the Internet and motivation to telemedical follow-up according to the survey among patients in the telemedical cardiological rehabilitation group and controls, n (%)

Параметр	Группа ТМКР (n = 28)	Группа традиционного наблюдения (n = 30)
Наличие домашнего интернет-доступа	28 (100,0)	28 (93,3)
Наличие мобильного устройства с интернет-доступом	28 (100,0)	30 (100,0)
Частота использования сети Интернет:		
• ежедневно;	15 (54,6)	18 (60,0)
• 1 раз/нед;	13 (46,4)	8 (26,6)
• 1 раз/мес;	0	2 (6,7)
• 2 раза/мес	0	2 (6,7)
Виды использования сети Интернет:		
• общий просмотр/поиск информации;	27 (96,4)	28 (93,3)
• использование электронной почты;	25 (89,3)	22 (73,3)
• поиск информации, связанной со здоровьем	23 (82,1)	11 (36,7)
Потребность в посторонней помощи при использовании электронной почты или мобильного устройства	2 (7,1)	6 (20,0)
Заинтересованность в специализированном наблюдении	28 (100,0)	30 (100,0)
Возможность постоянного контроля функциональных показателей	23 (82,1)	25 (83,3)
Осведомленность о телемедицинской форме наблюдения	23 (82,1)	10 (33,3)
Отсутствие платы за медицинское наблюдение	28 (100,0)	30 (100,0)

⁵ Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. и др. Поддержка решений пациента в вопросах самоконтроля безопасности выполнения программ физической реабилитации. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019661072/19.08.2019. Бюллетень № 8.

⁶ Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации...

Рис. Структура поводов для отложенных телемедицинских консультаций: А — инициированных врачом; В — инициированных пациентом
 Fig. Structure of reasons for delayed telemedical consultations: A = initiated by the doctor; B = initiated by the patient



холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,04$) и триглицеридов ($p = 0,01$). Отмечалась тенденция к увеличению дистанции ТШХ ($332,0 \pm 131,0$ м против исходных $243,5 \pm 151,2$ м; $p = 0,07$); впрочем, итоговые результаты ТШХ значительно отличались от таковых в группе контроля ($p = 0,003$).

Оценка общей удовлетворенности пациентов телемедицинской помощью, оказанной в рамках программы, составила

$20,9 \pm 11,2$ балла, при этом 14 больных оценили ее на «отлично» ($30,4 \pm 1,5$ балла); 19 (67,9%) указали программу ТМКР как способ эффективного решения проблем, связанных с наличием сердечно-сосудистых заболеваний ($2,8 \pm 1,5$ балла); 17 (60,7%) проявили желание повторно участвовать в подобных программах ($2,8 \pm 1,6$ балла); 18 (64,3%) были готовы рекомендовать ТМКР своим близким ($2,7 \pm 1,6$ балла).

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в группах телемедицинской кардиореабилитации (ТМКР) и контроля
 Changes in the modifiable cardiovascular risk factors in the telemedical cardiological rehabilitation group and controls

Показатель	Группа ТМКР (n = 28)		Группа традиционного наблюдения (n = 30)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Общий холестерин, ммоль/л ($M \pm m$)	$5,3 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,0^*$	$4,4 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,8$
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	$2,77 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,9^*$	$2,14 \pm 0,92$	$2,1 \pm 1,1$
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л ($M \pm m$)	$1,49 \pm 0,23$	$1,28 \pm 0,47$	$1,29 \pm 0,42$	$1,21 \pm 0,46$
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm m$)	$1,61 \pm 0,28$	$1,33 \pm 0,61^{**}$	$1,54 \pm 0,59$	$1,62 \pm 0,94$
Глюкоза крови, ммоль/л ($M \pm m$)	$5,8 \pm 0,5$	$5,08 \pm 0,7$	$6,7 \pm 3,3$	$6,2 \pm 3,1$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. ($M \pm m$)	144 ± 15	$130 \pm 16^*$	143 ± 18	140 ± 38
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$83,6 \pm 11,2$	$73,3 \pm 11,3^*$	$83,2 \pm 9,5$	$82,1 \pm 9,7$
Дистанция 6-минутной ходьбы, м ($M \pm m$)	$243,5 \pm 151,2$	$332,0 \pm 131,0^{***}$	$199,2 \pm 109,8$	$193,3 \pm 112,2$
Статус курения, n (%):				
• никогда не курили;	9 (32,1)	9 (32,1)	11 (36,7)	11 (36,7)
• курили в прошлом;	9 (32,1)	11 (39,3)	7 (23,3)	9 (30,0)
• курят в настоящее время	10 (35,8)	8 (28,6)	12 (40,0)	10 (33,3)
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm m$)	$29,6 \pm 3,9$	$28,1 \pm 3,6$	$29,9 \pm 4,1$	$29,2 \pm 4,5$

Примечания.

- Отличия от исходных значений статистически значимы: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p = 0,01$.
- Отличие от группы контроля статистически значимо: (***) — $p = 0,003$.

Notes.

- Differences vs baseline values are statistically significant: (*) — $p < 0.05$; (**) — $p = 0.01$.
- Differences vs control group are statistically significant: (***) — $p = 0.003$.


ОБСУЖДЕНИЕ

В дизайне исследования использованы: 1) пациент-центрированные принципы организации КР (самоконтроль показателей, участие в принятии решений); 2) методы КР с доказательным подтверждением безопасности и эффективности (алгоритмы формирования программ, виды и параметры ФТ); 3) инструменты mHealth-технологий (мобильный мониторинг, цифровые регистраторы, системы поддержки решений). Программы ТМКР с перечисленными компонентами оцениваются как реальная альтернатива традиционным программам у пациентов с низким и средним риском сердечно-сосудистых осложнений [6, 9, 21].

Предпринятый в исследовании анализ возможности участия пациентов в телемедицинском наблюдении обнаружил их высокую пользовательскую готовность, а также потребность в кардиологической помощи и динамическом врачебном наблюдении. Результатом ТМКР стало улучшение контроля САД и ДАД, уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов, что свидетельствовало об эффективности ее 12-месячных программ для модификации ФКР у пациентов среднего/пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Незначительная динамика показателей массы тела и курения, вероятно, связана с отсутствием индивидуальных программ (по этим ФКР давались общие рекомендации). Сходные эффекты были отмечены и в ряде систематических обзоров [7, 22], изучающих эффективность mHealth-вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21(6): 664–81. DOI: 10.1177/2047487312449597
- Xu L., Li F., Zhou C., Li J. et al. The effect of mobile applications for improving adherence in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19: 166. DOI: 10.1186/s12872-019-1149-5
- Resurrección D.M., Moreno-Peral P., Gómez-Herranz M., Rubio-Valera M. et al. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2019; 18(1): 38–47. DOI: 10.1177/1474515118783157
- Winnige P., Vysoky R., Dosbaba F., Batalik L. Cardiac rehabilitation and its essential role in the secondary prevention of cardiovascular diseases. *World J. Clin. Cases.* 2021; 9(8): 1761–84. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i8.1761
- Martinez K., Rood M.N., Jhangiani N., Lei Kou M.A. et al. Patterns of use and correlates of patient satisfaction with a large nationwide direct to consumer telemedicine service. *J. Gen. Intern. Med.* 2018; 33: 1768–73. DOI: 10.1007/s11606-018-4621-5
- Persell S.D., Pehrah Y.A., Lipiszko A.P., Lee J.Y. et al. Effect of home blood pressure monitoring via a smartphone hypertension coaching application or tracking application on adults with uncontrolled hypertension. A randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(3): e200255. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0255
- McDermott M.M., Spring B., Berger J.S., Treat-Jacobson D. et al. Effect of a home-based exercise intervention of wearable technology and telephone coaching on walking performance in peripheral artery disease: the HONOR randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(16): 1665–76. DOI: 10.1001/jama.2018.3275
- Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M., Brewer L.C. et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2019; 140: e69–89. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000663
- Claes J., Buys R., Budts W., Smart N. et al. Longer-term effects of home-based exercise interventions on exercise capacity and physical activity in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24(3): 244–56. DOI: 10.1177/2047487316675823
- Marvel F.A., Spaulding E.M., Lee M.A., Yang W.E. et al. Digital health intervention in acute myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2021; 14(7): e007741. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007741
- Tang L.H., Kikkenborg Berg S., Christensen J., Taylor R.S. et al. Patients' preference for exercise setting and its influence on the health benefits gained from exercise-based cardiac rehabilitation. *Int. J. Cardiol.* 2017; 232: 33–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.126
- Balady G.J., Ades P.A., Bittner V.A., Franklin B.A. et al. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 124(25): 2951–60. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823b21e2
- Riegel B., Moser D.K., Buck H.G., Dickson V.V. et al. Self-care for the prevention and management of cardiovascular disease and stroke. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(9): e006997. DOI: 10.1161/JAHA.117.006997
- Rawstorn J.C., Gant N., Direito A., Beckmann C. et al. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016; 102(15): 1183–92. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308966
- Peters A.E., Keeley E.C. Trends and predictors of participation in cardiac rehabilitation following acute myocardial infarction: data from the behavioral risk factor surveillance system. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 7: e007664. DOI: 10.1161/JAHA.117.007664
- Battineni G., Sagaro G.G., Chintalapudi N., Amenta F. The benefits of telemedicine in personalized prevention of cardiovascular diseases (CVD): a systematic review. *J. Pers. Med.* 2021; 11(7): 658. DOI: 10.3390/jpm11070658
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Руководство для врачей и научных работников. М.: Антитор; 2004. 432 с. [Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. A guide for doctors and researchers. M.: Antidor; 2004. 432 p. (in Russian)]

18. Lear S.A., Singer J., Banner-Lukaris D., Horvat D. et al. Randomized trial of a virtual cardiac rehabilitation program delivered at a distance via the internet. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcom.* 2014; 7(6): 952–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001230
19. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 1982; 14(5): 377–81.
20. Attkisson C.C., Greenfield T.K. The UCSF client satisfaction scales: I. *The Client Satisfaction Questionnaire-8.* In: Maruish M., ed. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment.* Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates; 2004: 799–811.
21. Akbarali R., Tsui C., Pierce A., Appasamy T. et al. Health care system design and virtual delivery system: cardiovascular rehabilitation access and participation rates during COVID-19 public health emergency. *Can. J. Cardiol.* 2020; 36(10 suppl.): S91–2. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.07.178
22. Maddison R., Rawstorn J.C., Islam S., Mohammed S. et al. mHealth interventions for exercise and risk factor modification in cardiovascular disease. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2019; 47(2): 86–90. DOI: 10.1249/JES.0000000000000185
23. Ekeland A.G., Bowes A., Flottorp S. Methodologies for assessing telemedicine: a systematic review of reviews. *Int. J. Med. Inform.* 2012; 81(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2011.10.009
24. Mays J.A., Mathias P.C. Measuring the rate of manual transcription error in outpatient point-of-care testing. *J. Am. Med. Inform.* 2019; 26(3): 269–72. DOI: 10.1249/JES.0000000000000185 

Поступила / Received: 16.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.07.2022

Об авторах / About the authors

Котельникова Елена Владимировна / Kotelnikova, E.V. — к. м. н., заведующая отделом профилактической кардиологии и реабилитации Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 1444-5989. <https://orcid.org/0000-0002-5263-5409>. E-mail: kotel_elen@mail.ru

Сенчихин Валерий Николаевич / Senchikhin, V.N. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела профилактической кардиологии и реабилитации Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 6481-2777. <https://orcid.org/0000-0003-0496-4504>. E-mail: valsen@inbox.ru

Липчанская Татьяна Павловна / Lipchanskaya, T.P. — к. м. н., научный сотрудник отдела профилактической кардиологии и реабилитации Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 5698-6429. <https://orcid.org/0000-0002-7755-1834>. E-mail: tatyanalp@yandex.ru

Царёва Ольга Евгеньевна / Tsareva, O.E. — к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией Университетской клиники № 3 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: usa-reka@yandex.ru

Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы

Д.Ю. Гамаюнов¹, А.Н. Калягин^{1, 2} ✉, Г.М. Синькова¹, О.В. Рыжкова¹, Ю.О. Варавко¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть патогенетическую связь COVID-19 и хронической сердечной недостаточности, понятие «постковидный синдром», особенности ведения данной группы пациентов.

Основные положения. Хроническая сердечная недостаточность — предиктор неблагоприятного исхода у больных COVID-19. Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа участвует в проникновении вирусных частиц в клетку. Не исключается прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, возможно кардиотоксическое воздействие противовирусной терапии. Последствия COVID-19 проявляются аритмией, мио- и перикардитом, кардиомиопатией. Кортикостероиды могут привести к декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-блокаторов связано с более низкой смертностью.

Заключение. Требуется тщательная разработка тактики ведения и реабилитационных мер у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с постковидным синдромом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, постковидный синдром, COVID-19.

Вклад авторов: Гамаюнов Д.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, обработка литературных данных, написание текста рукописи; Калягин А.Н. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Синькова Г.М. — редактирование текста, подготовка иллюстрации; Рыжкова О.В. — написание текста рукописи; Варавко Ю.О. — оформление ссылки, подготовка иллюстрации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Синькова Г.М., Рыжкова О.В., Варавко Ю.О. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-13-18

Postcovid Syndrome and Chronic Heart Failure: Current Issues

D.Yu. Gamayunov¹, A.N. Kalyagin^{1, 2} ✉, G.M. Sinkova¹, O.V. Ryzhkova¹, Yu.O. Varavko¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Irkutsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1 Krasnoe Vosstanie Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

² Regional State Budgetary Institution of Health “Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1”; 118 Baykalskaya Str., Irkutsk, Russian Federation 664046

ABSTRACT

Objective of the Review: To consider the pathogenetic relationship of COVID-19 and chronic heart failure, the concept of “postcovid syndrome”, the peculiarities of management of this group of patients.

Key points. Chronic heart failure is a predictor of an unfavorable outcome in patients with COVID-19. Angiotensin converting enzyme 2 is involved in the penetration of viral particles into the cell. Direct viral damage to cardiomyocytes is not excluded, cardiotoxic effects of antiviral therapy are possible. The consequences of COVID-19 are manifested by arrhythmia, myocarditis and pericarditis, cardiomyopathy. Corticosteroids can lead to decompensation of heart failure. The use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and β-blockers is associated with lower mortality.

Conclusion. Chronic heart failure in combination with postcovid syndrome requires carefully developed patient management tactics and rehabilitation measures.

Keywords: chronic heart failure, postcovid syndrome, COVID-19.

Contributions: Gamayunov, D.Yu. — review of publications on the topic of the article, processing of literary data, writing the text of the manuscript; Kalyagin, A.N. — writing the text of the manuscript, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Sinkova G.M. — text editing, preparation of illustration; Ryzhkova, O.V. — writing the text of the manuscript; Varavko, Yu.O. — design of links, preparation of illustration.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gamayunov D.Yu., Kalyagin A.N., Sinkova G.M., Ryzhkova O.V., Varavko Yu.O. Postcovid Syndrome and Chronic Heart Failure: Current Issues. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 13–18. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-13-18

С момента своего появления в 2019 году коронавирусная инфекция COVID-19 оказала огромное давление на системы здравоохранения во всем мире [1]. В 2021 году дельта-штамм SARS-CoV-2 стал преобладающим в этиологической структуре новой коронавирусной инфекции [2].

Несмотря на то что COVID-19 представляет угрозу для популяции в целом, лица в возрасте 60 и более лет, а также в возрасте 18–59 лет с сопутствующими АГ, злокачественными новообразованиями, ХОБЛ, СД, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подвержены высокому

✉ Калягин Алексей Николаевич / Kalyagin, A.N. — E-mail: akalagin@mail.ru



рisku тяжелого течения COVID-19. Отмечено и повышение риска у жителей крупных городов и мегаполисов [3].

Помимо респираторной системы, SARS-CoV-2 способен воздействовать на различные другие органы и системы, в том числе на сердечно-сосудистую. Пациенты с ССЗ и факторами риска (мужской пол, пожилой возраст, ожирение, АГ, СД) не только склонны к тяжелому течению инфекционного заболевания, но и имеют высокий риск госпитальной летальности. По некоторым данным, при сопутствующих ССЗ риск смерти возрастает в 2,4 раза [4, 5].

Среди различных коморбидных состояний у умерших больных COVID-19 лидирующие позиции занимают АГ, СД и ИБС. ХСН отмечена в анамнезе у 17,1% пациентов (рис.) [3]. По данным F. Zhou и соавт., ХСН выявлена у 23% больных COVID-19 [6].

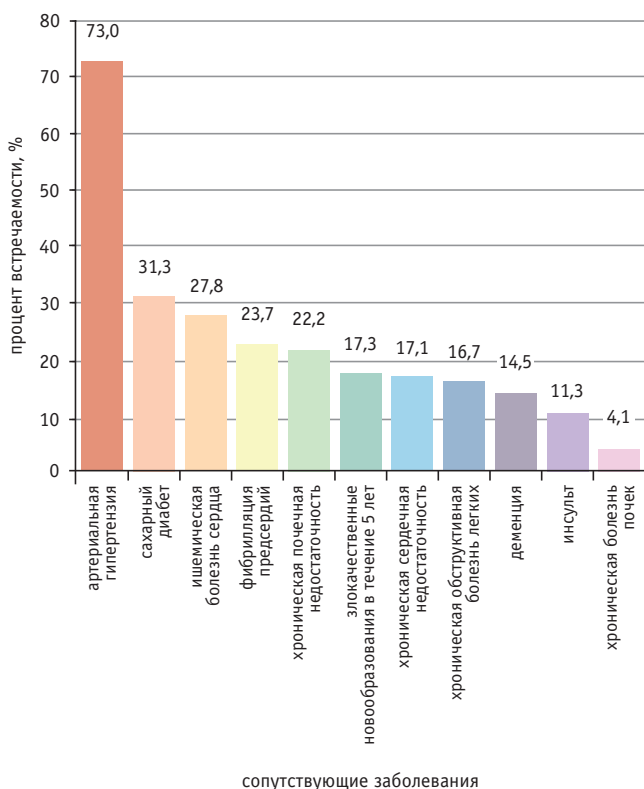
Согласно мнению исследователей (С. Huang и соавт., 2020), пожилые пациенты с коронавирусной инфекцией, страдающие АГ и другими ССЗ, а также ХОБЛ и СД, нередко подвержены риску развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока, трудно корригируемого метаболического ацидоза и коагуляционной дисфункции [7].

В то же время ХСН является предиктором неблагоприятного исхода у больных коронавирусной инфекцией. Так, по некоторым сведениям, ХСН встречалась как сопутствующее заболевание при 51,9% летальных исходов, в то время как острое повреждение почек диагностировано в 11,7% случаев [8]. Пациенты с ХСН, перенесшие COVID-19, повторно госпитализируются в течение первых 6 месяцев после выписки примерно в 50% случаев [9].

Согласно анализу P. Goyal и соавт., из 8920 человек, госпитализированных с COVID-19, у 11% в анамнезе отмечалась

Рис. Сопутствующие заболевания у умерших пациентов с COVID-19 [3]

Fig. Comorbidities in deceased patients with COVID-19 [3]



ХСН. Наличие сердечной недостаточности также повышало риск смерти по сравнению с таковым у лиц без ХСН в анамнезе практически в 2 раза (31,6 против 16,9% соответственно) [10].

Необходимо подчеркнуть, что период клинических проявлений COVID-19 не ограничивается моментом получения отрицательного лабораторного результата. По данным М. Тетрапу и соавт., из 139 пациентов, перенесших данную инфекцию, 19% отметили, что чувствуют себя не полностью выздоровевшими, а 71% сообщили о стойких сохраняющихся симптомах [11]. В связи с этим постковидный синдром представляет актуальную проблему, в отношении которой проводятся многочисленные исследования.

Цель нашего обзора — рассмотреть патогенетическую связь COVID-19 и сердечной недостаточности, понятие «постковидный синдром», особенности ведения данной группы пациентов.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

По некоторым данным, несмотря на активное изучение, непосредственные механизмы поражения сердца и сосудов при воздействии SARS-CoV-2 полностью не установлены [8]. Поэтому понимание патогенеза COVID-19 является основой диагностики и профилактики [12].

Считается, что ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ 2), регулирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), играет ключевую роль в связывании с вирусными частицами SARS-CoV-2 и проникновении последних в клетку. АПФ 2 обнаруживается в тканях головного мозга, почек, сердца, легких и яичек. Кроме того, АПФ 2 экспрессируется особенно выражено в альвеолоцитах 2-го типа, эпителиальных клетках подвздошной и толстой кишки, пищевода, а также в холангиоцитах [13]. Существуют сведения о том, что более 80% АПФ 2 представлено именно в альвеолоцитах 2-го типа и эндотелиоцитах, в связи с чем респираторная и сердечно-сосудистая системы в большей мере подвержены поражению [8].

При воздействии SARS-CoV-2 на кардиомиоциты не исключается прямое повреждение. Сообщается также об обнаружении вирусной РНК в образцах аутопсии сердца умерших пациентов с коронавирусной инфекцией. Помимо прямого повреждающего воздействия, рассматривается роль гипоксемии при пневмонии и ОРДС в развитии внутриклеточного ацидоза и перекисного окисления липидов с повреждением фосфолипидов мембраны кардиомиоцитов и апоптозом последних. С другой стороны, лактацидоз, по данным Е.Д. Баздырева и соавт., способен привести к диастолической дисфункции и нарушению коронарной перфузии [8].

Согласно материалам Е. Накои и соавт., к числу основных предполагаемых патофизиологических механизмов, вызывающих сердечно-сосудистые осложнения, связанные с COVID-19, относятся:

- прямое цитотоксическое повреждение миокарда;
- подавление АПФ 2, выполняющего кардиопротекторную функцию (антифибротический, антиоксидантный и противовоспалительный фактор);
- повреждение эндотелиоцитов, тромбоз и воспаление;
- избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к дисфункции эндотелия и активации путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что в совокупности увеличивает риск тромбоза;
- гипоксическое повреждение;

- побочные эффекты лекарственных препаратов (обсуждается роль азитромицина, тоцилизумаба, хлорохина и гидроксихлорохина) [14].

Предполагаемым механизмом также считается дестабилизация атеросклеротических бляшек [15].

В недавних исследованиях сообщается о возможном опосредованном кардиотоксическом воздействии противовирусной терапии. В частности, противовирусные препараты, такие как лопинавир и ритонавир, способны приводить к удлинению интервалов QT и PR, особенно у пациентов с удлинённым интервалом QT или подверженных риску нарушения проводимости [8].

Коронавирусная инфекция, в свою очередь, может спровоцировать декомпенсацию ХСН. По данным М.Г. Бубновой и Д.М. Аронова, ХСН встречалась у 52% умерших от COVID-19 и у 12% выживших. Возможно, на фоне вирусной инфекции и исходной систолической дисфункции, ОРДС существует высокая вероятность развития острой сердечной недостаточности. Кроме того, рассматривается и механизм правожелудочковой ХСН, опосредованной легочной гипертензией ввиду гипоксии или ТЭЛА [4].

Однако в настоящее время не выяснено, возникает ли ХСН чаще из-за усиления ранее существовавшей дисфункции левого желудочка или из-за развившейся дисфункции *de novo* [16, 17].

На сегодняшний день все больший интерес представляют механизмы развития сердечно-сосудистых последствий COVID-19. Считается, что воспалительная реакция приводит к гибели кардиомиоцитов и фиброзно-жировому замещению десмосомальных белков. Изменения в сердце вызывают также снижение резерва миокарда, дисрегуляция РААС, терапия глюкокортикоидами. Развивающийся фиброз в миокарде угрожает возникновением реципрокных нарушений ритма. Кроме того, аритмии поддерживаются гиперкатехоламинемией, повышением содержания провоспалительных цитокинов [18].

ПОНЯТИЕ «ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ»

В связи с обнаружением сохраняющихся симптомов COVID-19 на протяжении длительного времени после выздоровления Национальный институт здоровья Великобритании предложил классификацию постковидных состояний (2020):

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные изменяться со временем).

Продолжающийся симптоматический COVID-19 и постковидный синдром иногда объединяют понятием «долгий COVID» (long COVID) [19].

Согласно определению ВОЗ, постковидные состояния — это симптомы, обычно возникающие через 3 месяца после начала COVID-19, которые длятся ≥ 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [20]. В связи с введением понятия «постковидный синдром» в сентябре 2020 г. в МКБ-10 был внесен код для обозначения данного состояния: U09.9 — состояние после COVID-19 [21].

Это расстройство привело к пониманию того, что отсутствие SARS-CoV-2 после COVID-19 не обязательно означает полное выздоровление [22].

По данным D.V. Ragums, медиана срока возникновения постковидного синдрома после появления первых симпто-

мов инфекции составила 219 дней [23]. В проспективном когортном исследовании пациентов, перенесших COVID-19, через 77 дней после выздоровления постковидный синдром был выявлен у 50,9% [24].

В многочисленных клинических исследованиях указывается на различные неспецифические проявления постковидного синдрома. Так, по материалам J.H. Becker и соавт., обнаруживалась высокая частота когнитивных нарушений через несколько месяцев после заражения COVID-19 [25]. А.П. Казарина и В.М. Селиханова подчеркивают появление психиатрических проблем не только у больных, но и у лечащих их врачей [26]. В исследовании, представленном M. Taquet и соавт., показано, что почти у 20% лиц с диагнозом COVID-19 в течение 3 месяцев диагностируются психические расстройства, такие как тревога, депрессия или бессонница [27].

По данным M. Luo и соавт., распространенность тревожности и депрессии была самой высокой среди пациентов с ранее существовавшими заболеваниями и инфекцией COVID-19 (56 и 55% соответственно). Исследования, проведенные в Китае, Италии, Турции, Испании и Иране, свидетельствуют, что частота данных состояний у медицинских работников в совокупности выше, чем у населения в целом [28].

По результатам амбулаторного наблюдения в Италии, в среднем через 2 месяца после первых проявлений COVID-19 87,4% пациентов, выписанных из больницы, сообщали о сохранении симптомов. Наиболее частыми симптомами являлись утомляемость (53,1%), одышка (43,4%), артралгия (27,3%) и боль в груди (21,7%). Более 50% больных испытывали 3 и более симптомов [29].

По данным проспективного когортного исследования, проведенного в Ухане (Китай), через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 76% пациентов сообщали по меньшей мере об одном стойком симптоме. Наиболее частыми проявлениями были утомляемость/мышечная слабость (63%), диссомния (26%) и беспокойство/депрессия (23%) [30].

Согласно результатам швейцарского исследования, 39% больных отмечали сохраняющиеся симптомы через 7–9 месяцев после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции COVID-19. Наиболее часто упоминались утомляемость (20,7%), агевзия или анозмия (16,8%), одышка (11,7%) и головная боль (10,0%) [31].

Y.M. Zhao и соавт. описывают наличие фибротических изменений в легких, по данным КТ, через 3 месяца после перенесенного COVID-19 легкой и средней степени тяжести (25 и 65% случаев соответственно) [32]. В другом проспективном когортном исследовании у 62% пациентов наблюдались остаточные изменения, по данным КТ, спустя 6 месяцев, как то: наличие паренхиматозных полос, нерегулярных границ раздела (бронховаскулярные, плевральные или средостенные), тракционные бронхоэктазы, легочные соты, «матовое стекло» и утолщение интерстициальной ткани [33]. Кроме того, по некоторым данным, у 20–30% пациентов встречается микро- и макротромбоз легочных сосудов [34].

E.L. Graham и соавт. описывают неврологические симптомы после перенесенного COVID-19: «мозговой туман» (81%), головную боль (68%), парестезии (60%), дисгевзию (59%), аноزمия (55%), миалгию (55%), головокружение (47%), боль (43%), помутнение зрения (30%), шум в ушах (29%) [35].

В литературе описаны также проявления постковидного синдрома со стороны ЖКТ: потеря аппетита (24%), тошнота (18%), кислотный рефлюкс (18%), диарея (15%), вздутие живота (14%), отрыжка (10%), рвота (9%), боль в животе (7%) и кровавый стул (2%) [36].

Со стороны сердечно-сосудистой системы последствия COVID-19 проявляются аритмией, мио- и перикардитом, а также кардиомиопатией (КМП). Сердечная недостаточность может проявиться через несколько недель после выписки из больницы. По данным K.S. Bhatia, у 4% пациентов после перенесенного COVID-19 впервые диагностированы фибрилляция и трепетание предсердий. У 0,5% развилась впервые атриовентрикулярная блокада высокой степени: II (Mobitz II) и III степени. В 2% случаев вновь диагностируются КМП и сердечная недостаточность [37].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Инфекция COVID-19 может иметь долгосрочные последствия для сердца. Возможно, что острое сердечное событие способствует переходу ранее бессимптомной сердечной недостаточности в клинически выраженную. Кроме того, стойкое повреждение миокарда, вызванное инфекцией, способно увеличить риск декомпенсации ХСН. Многие выжившие после тяжелого COVID-19 могут быть подвержены риску правожелудочковой ХСН ввиду легочной гипертензии [38].

Больным с изменениями на ЭКГ, кардиомегалией, нарушением ритма или ХСН следует проводить ЭхоКГ, а также плановую вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции [3].

Пациентам с постковидным синдромом и сопутствующей ХСН рекомендовано полное клиническое обследование. ЭКГ в 12 отведениях следует всегда повторять и сравнивать с ЭКГ острой фазы, если таковая имеется. При повышенной концентрации BNP/NT-proBNP в сочетании с одышкой после COVID-19 полезно оценить систолическую и диастолическую функцию миокарда и произвести трансэхокардиальную ЭхоКГ.

Особого внимания при проведении ЭхоКГ заслуживает определение размеров и функции правого желудочка, включающее комплексную оценку вероятности легочной гипертензии. Нарушения легочной гемодинамики следует рассматривать и интерпретировать в контексте дисфункции левого желудочка и клапанных аномалий, а также с точки зрения заболеваний легких (как паренхиматозных, так и сосудистых).

КТ грудной клетки может использоваться в качестве комплексного неинвазивного метода визуализации, который позволяет оценить паренхиму легких, а также легочные и коронарные артерии. Многочисленные исследования разделили результаты КТ на несколько этапов в зависимости от времени с момента появления симптомов: ранний, промежуточный, поздний, а также этап восстановления.

Показания для МРТ при оценке поздней клинической фазы COVID-19 включают точное определение размера и функции камеры, выявление ишемии, инфаркта миокарда, миокардита и стрессовой КМП.

Переносные устройства следует предусмотреть у пациентов с ХСН для регулярного мониторинга таких жизненно важных показателей, как сатурация, частота дыхания, кровяное давление, температура тела, ЭКГ (например, для измерения интервала QT), а также оценки положения и движений, аускультации легких и мониторинга кашля.

По данным D. Richter и соавт., в позднюю фазу COVID-19 лечение заболеваний сердца и сосудов, диагностированных до острой фазы или возникающих в острой фазе, следует продолжать, как и при лечении без инфекции [38]. Однако стоит подчеркнуть некоторые особенности.

В настоящее время известно, что отмена приема блокаторов РААС у пациентов с COVID-19 может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии АГ, ХСН, перенесенного инфаркта миокарда [4]. Резкая отмена препаратов данных классов, назначенных по показаниям, может быть связана с более высокой смертностью в острой и подострой фазе COVID-19 [39]. Поэтому необходимо продолжать прием ингибиторов АПФ или сартанов [4]. Установлено также, что ингибиторы АПФ играют важную противовоспалительную роль, участвуя в работе РААС путем преобразования ангиотензина II в ангиотензин 1–7, обладающий противовоспалительными свойствами [3].

Кроме того, при декомпенсации ХСН важны ежедневный контроль диуреза и соблюдение рационального питьевого режима [4].

На сегодняшний день остается спорным вопрос о применении кортикостероидов. Сообщалось о ХСН как о потенциальном факторе риска ухудшения исходов у больных, госпитализированных с COVID-19. Высокие дозы кортикостероидов способны вызывать задержку натрия и воды у пациентов с ХСН, что потенциально может привести к декомпенсации заболевания. Поэтому необходимы высококачественные рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности указанных препаратов у пациентов с высоким риском осложнений.

Согласно результатам работы L.M. Pérez-Belmonte и соавт., лечение ХСН у госпитализированных с COVID-19 больных осуществлялось блокаторами РААС [40]. Недавнее наблюдательное исследование с участием госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что применение ингибиторов РААС и β-блокаторов связано с более низкой смертностью [41].

По данным В.И. Подзолкова и А.И. Тарзимановой, при наличии АГ у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендован прием антигипертензивных препаратов в соответствии с ранее осуществленным назначением. Активно изучается и влияние статинов на течение инфекции. Помимо известного плейотропного эффекта в отношении сердечно-сосудистой системы, обсуждается снижение статинами способности SARS-CoV-2 к репликации посредством прямого ингибирования основной вирусной протеазы [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Изучая данные многочисленных современных исследований, посвященных новой коронавирусной инфекции и постковидному синдрому, можно лишь в очередной раз убедиться в том, что проблема COVID-19 является чрезвычайно актуальной и ее дальнейшее исследование имеет глобальные перспективы.

С учетом значимости сердечной недостаточности, распространенность которой неуклонно увеличивается, а проявления выступают одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, можно сделать вывод о том, что пациенты с сочетанием ХСН и постковидного синдрома представляют особую группу с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Таким образом, требуется тщательная разработка тактики ведения больных ХСН в сочетании с постковидным синдромом и эффективных реабилитационных мер для предотвращения у них отдаленных неблагоприятных последствий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ponsford M.J., Ward T.J.C., Stoneham S.M., Dallimore C.M. et al. A systematic review and meta-analysis of inpatient mortality associated with nosocomial and community COVID-19 exposes the vulnerability of immunosuppressed adults. *Front. Immunol.* 2021; 12: 744696. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744696
- Taylor C.A., Patel K., Pham H., Whitaker M. et al. Severity of disease among adults hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 before and during the period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) predominance — COVID-NET, 14 states, January — August 2021. *Morb. Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(43): 1513–19. DOI: 10.15585/mmwr.mm7043e1
- Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н. и др. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12(2): 7–30. [Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N. et al. Epidemiology, clinical picture, diagnostics, assessment of the severity of the disease COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2020; 12(2): 7–30 (in Russian)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30(5): 688–99. [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya.* 2020; 30(5): 688–99 (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
- Javanmardi F., Keshavarzi A., Akbari A., Emami A. et al. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(10): e0241265. DOI: 10.1371/journal.pone.0241265
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9(2): 6–16. [Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9(2): 6–16 (in Russian)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16
- Beltrami M., Bartolini S., Milli M., Palazzuoli A. The relevance of specific heart failure outpatient programs in the COVID era: an appropriate model for every disease. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021; 22(3): 677–90. DOI: 10.31083/j.rcm2203077
- Goyal P., Reshetnyak E., Khan S., Musse M. et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with a history of heart failure hospitalized for COVID-19. *Circ. Heart Fail.* 2021; 14(9): e008354. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008354
- Tempany M., Leonard A., Prior A.R., Boran G. et al. The potential impact of post-COVID symptoms in the healthcare sector. *Occup. Med.* 2021; 71(6–7): 284–9. DOI: 10.1093/occmed/kqab109
- Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad. Med. J.* 2021; 97(1147): 312–20. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
- Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2. Медицина. 2020; 8(1): 51–73. [Litvinov A.S., Savin A.V., Kughtina A.A. Long-term prospects of extrapulmonary persistence of SARS-CoV-2 coronavirus. *Medicine.* 2020; 8(1): 51–73 (in Russian)]. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73
- Nakou E., De Garate E., Liang K., Williams M. et al. Imaging findings of COVID-19-related cardiovascular complications. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2022; 14(1): 79–93. DOI: 10.1016/j.cecp.2021.10.008
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 811–18. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Giustino G., Croft L.B., Oates C.P., Rahman K. et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(5): 628–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.068
- Shah R.M., Shah M., Shah S., Li A. et al. Takotsubo syndrome and COVID-19: associations and implications. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021; 46(3): 100763. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100763
- Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28(6): 90–116. [Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(6): 90–116. (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116
- Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Симакина О.Е., Рассохин В.В. и др. Динамика пандемии COVID-19 и формирование постковидного периода в России. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021; 13(2): 7–19. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Simakina O.E., Rassokhin V.V. The dynamics of the COVID-19 pandemic and formation of the postcovid period in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2021; 13(2): 7–19. (in Russian)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-7-19
- Thomas P., Baldwin C., Beach L., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations. *J. Physiother.* 2022; 68(1): 8–25. DOI: 10.1016/j.jphys.2021.12.012
- Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021; 14(6): 94–104. [Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilyeva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem “deficits”. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021; 14(6): 94–104. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
- Dotan A., Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: the aftershock of SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 114: 233–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.020
- Parums D.V. Editorial: multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) and the spectrum of COVID-19. *Med. Sci. Monitor.* 2021; 27: e935005. DOI: 10.12659/MSM.935005
- Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021; 82(3): 378–83. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
- Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M., Stone K. et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Network Open.* 2021; 4(10): e2130645. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.30645
- Казарина А.П., Селиханова В.М. Постковидные депрессии. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2021; 23(3): 16–23. [Kazarina A.P., Selikhanova V.M. Post-covid depression. Literature review. *Science and Healthcare.* 2021; 23(3): 16–23. (in Russian)]. DOI: 10.34689/SH.2021.23.3.002
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130–40. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- Luo M., Guo L., Yu M., Jiang W. et al. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public — a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113190. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113190
- Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Nehme M., Braillard O., Chappuis F., Courvoisier D.S. et al. Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(9): 1252–60. DOI: 10.7326/M21-0878

32. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., Li Q.Q. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
33. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. *Radiology*. 2021; 299(1): 216–18. DOI: 10.1148/radiol.2021204482
34. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
35. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., Lim P.H. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(5): 1073–85. DOI: 10.1002/acn3.51350
36. Weng J., Li Y., Li J., Shen L. et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6(5): 344–6. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5
37. Bhatia K.S., van Gaal W., Kritharides L., Chow C.K. et al. The incidence of cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19 in Australia: the AUS-COVID study. *Med. J. Aust.* 2021; 215(6): 279. DOI: 10.5694/mja2.51225
38. Richter D., Guasti L., Koehler F., Squizzato A. et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(5): 3483–94. DOI: 10.1002/ehf2.13466
39. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *New Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1653–9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760
40. Pérez-Belmonte L.M., Sanz-Cánovas J., Salinas A., Fornie I.S. et al. SEMI-COVID-19 Network. Corticosteroid therapy in patients with heart failure hospitalized for COVID-19: a multicenter retrospective study. *Intern. Emerg. Med.* 2021; 16(8): 2301–5. DOI: 10.1007/s11739-021-02843-4
41. Terlecki M., Wojciechowska W., Klocek M., Olszanecka A. et al. Association between cardiovascular disease, cardiovascular drug therapy, and in-hospital outcomes in patients with COVID-19: data from a large single-center registry in Poland. *Kardiol. Pol. (Polish Heart Journal)*. 2021; 79(7–8): 773–80. DOI: 10.33963/KP.15990
42. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17(2): 310–14. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The importance of antihypertensive and lipid-lowering therapy in the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(2): 310–14. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 

Поступила / Received: 05.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 17.06.2022

Об авторах / About the authors

Гамаюнов Данил Юрьевич / Gamayunov, D.Yu. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7222-6890. <https://orcid.org/0000-0001-9348-9025>. E-mail: d.gamayunov@mail.ru

Калягин Алексей Николаевич / Kalyagin, A.N. — д. м. н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; врач-кардиолог кардиологического отделения ОГБУЗ «ИГКБ № 1». 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6737-0285. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>. E-mail: akalagin@mail.ru

Синькова Галина Михайловна / Sinkova, G.M. — д. м. н., заместитель министра здравоохранения Иркутской области, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6584-6917. <https://orcid.org/0000-0001-6440-1485>. E-mail: gsink2014@gmail.com

Рыжкова Ольга Владимировна / Ryzhkova, O.V. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4021-8477. E-mail: ovrizhkova@mail.ru

Варавко Юлия Олеговна / Varavko, Yu.O. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8504-0415. <https://orcid.org/0000-0002-8524-7584>. E-mail: roza1983@mail.ru



Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда

С.А. Болдуева¹, Д.С. Евдокимов¹✉, В.М. Гузёва²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: помочь врачу в беседе с пациентом дополнительно его мотивировать к соблюдению рекомендаций по вторичной профилактике в период после реваскуляризации миокарда (РМ).

Основные положения. В статье рассмотрены основные факторы риска, способствующие прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела и ожирение, курение, гиподинамия, депрессия и тревожность, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия), а также различные методы вторичной профилактики после РМ, основанные на современных данных доказательной медицины: снижение массы тела, регулярные физические тренировки, психофармакотерапия, высокая приверженность к медикаментозной терапии.

Заключение. Проведение мероприятий вторичной профилактики чрезвычайно важно для пациентов после РМ, поскольку прогрессирование атеросклероза коронарной артерии продолжается и после хирургического вмешательства. Следовательно, в послеоперационном периоде сохраняется вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности раннего перипроцедурного инфаркта миокарда, тромбоза стента, позднего рестеноза. Оптимальные медикаментозные и немедикаментозные профилактические мероприятия способствуют повышению качества жизни и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, вторичная профилактика, реваскуляризация миокарда, здоровый образ жизни.

Вклад авторов: Евдокимов Д.С. — подготовка обзора литературы, редактирование, обработка материала; Гузёва В.М. — сбор, анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов; Болдуева С.А. — написание, редактирование и утверждение текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Гузёва В.М. Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 19–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-19-24

Secondary Prevention in Patients with Ischemic Heart Disease after Myocardial Revascularization

S.A. Boldueva¹, D.S. Evdokimov¹✉, V.M. Guzeva²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191015

² State Budgetary Healthcare Institution “Leningrad Regional Clinical Hospital”; 45 Lunacharsky Ave., build. 2 lit. A, St. Petersburg, Russian Federation 194291

ABSTRACT

Objective of the Review: Help the doctor in a conversation with the patient to additionally motivate him to follow the recommendations for secondary prevention in the period after myocardial revascularization.

Key points. The article discusses the main risk factors that contribute to the progression of cardiovascular diseases (overweight and obesity, smoking, physical inactivity, depression and anxiety, dyslipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension), as well as various methods of secondary prevention after myocardial revascularization, based on modern data of evidence-based medicine: weight loss, regular physical training, psychopharmacotherapy, high adherence to drug therapy.

Conclusion. Conducting secondary prevention measures is extremely important for patients after myocardial revascularization, since the progression of coronary artery atherosclerosis continues after surgery. Therefore, in the postoperative period, the likelihood of developing cardiovascular events, in particular, early periprocedural myocardial infarction, stent thrombosis, and late restenosis, remains. Optimal drug and non-drug preventive measures improve the quality of life and improve the prognosis in this category of patients.

Keywords: ischemic heart disease, cardiovascular disease, secondary prevention, myocardial revascularization, healthy lifestyle.

Contributions: Evdokimov, D.S. — preparation of a literature review, editing, processing of the material; Guzeva, V.M. — collection, analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions; Boldueva, S.A. — writing and editing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Boldueva S.A., Evdokimov D.S., Guzeva V.M. Secondary Prevention in Patients with Ischemic Heart Disease after Myocardial Revascularization. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 19–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-19-24

✉ Евдокимов Дмитрий Сергеевич / Evdokimov, D.S. — E-mail: kasabian244@gmail.com



На протяжении многих десятилетий наиболее распространенной причиной инвалидизации и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается ИБС. Неотъемлемой частью комплексного лечения различных форм ИБС является восстановление кровотока в сердечной мышце — реваскуляризация миокарда (РМ). РМ проводится с помощью дорогостоящих высокотехнологических методов: коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) путем баллонной дилатации стенозированной коронарной артерии с последующей имплантацией стента.

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что РМ повышает качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе, благотворно влияет на физические и психологические компоненты здоровья [1, 2]. Однако стремительное развитие методов коронарной РМ требует интенсивного проведения вторичной профилактики начиная с раннего послеоперационного периода¹.

Согласно литературным данным, около 80% заболеваний и смертей, связанных с ИБС, обусловлены недостаточной или неадекватной коррекцией модифицируемых факторов риска². Снизить число осложнений у этих пациентов возможно с помощью ряда вмешательств, объединенных понятием «вторичная профилактика». Так, по результатам крупного исследования GOSPEL, в группе испытуемых, вовлеченных в долгосрочную программу вторичной профилактики, наблюдалось снижение частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от ССЗ на 33–48% по сравнению с показателями контрольной группы, в которой больные получали только медикаментозную терапию [3].

Неотъемлемой частью вторичной профилактики признана кардиореабилитация (IA) [4]. Эффективность программы кардиореабилитации, проводимой на дому (посредством дистанционного наблюдения/контроля — телемониторинга) не уступала таковой у реабилитации, проводимой в специализированных центрах, согласно систематическому обзору 12 исследований³.

При этом клиницистам рекомендуется использовать персонализированный подход к пациентам для улучшения понимания, поощрения изменения образа жизни и поддержки приверженности к медикаментозной терапии. Применение различных коммуникативных стратегий и принципов (OARS и SMART: открытые вопросы, подтверждение, слушание и обобщение) может помочь врачу взаимодействовать с больным, а также правильно подводить итоги и определять цели изменения поведения⁴.

В настоящее время использование кардиореабилитационных программ признано основополагающим методом оптимального и соответствующего клиническим рекомендациям ведения больных ИБС и ХСН, в том числе после операции КШ. В клинических наблюдениях продемонстрировано значимое уменьшение частоты кардиальных событий у пациентов, участвовавших в программах кардиореабилитации после РМ⁵.

Одним из важнейших компонентов вторичной профилактики и кардиореабилитации является модификация образа жизни. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя в больших количествах, переедание и гиподинамия) увеличивают частоту рестеноза стента коронарной артерии, ускоряют прогрессирование имеющихся атеросклеротических бляшек и способствуют появлению новых. Так, например, пациентам с ИБС, перенесшим стентирование и не следующим принципам вторичной профилактики, более чем в половине случаев может потребоваться повторная РМ в последующие 3–5 лет [5].

Ниже приведены основные факторы риска, способствующие прогрессированию ССЗ и требующие активной коррекции как до, так и после РМ.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ

Важными критериями оценки риска развития ССЗ и их осложнений являются параметры тела (масса тела и объем талии). По данным эпидемиологических исследований, распространенность ожирения среди населения РФ достигает 30% [6]. Ожирение — предиктор развития неблагоприятных событий после РМ, а также независимый фактор увеличения послеоперационной смертности и частоты рецидивов ССЗ. Достижение и поддержание нормальной массы снижают сердечно-сосудистый риск⁶.

Ключевыми диетическими факторами, способствующими предупреждению и уменьшению риска смерти от ССЗ, считаются сбалансированное питание и отказ от употребления транс-жиров. Употребление насыщенных жиров, содержащихся преимущественно в сливочном масле, маргарине, мясных, молочных продуктах, должно составлять не более 10% от общего количества калорий, а при наличии гиперхолестеринемии — не более 7%. С другой стороны, очень ограниченное употребление жиров и масел ведет к снижению поступления с пищей витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что, в свою очередь, уменьшает уровень холестерина (ХС) ЛПВП. Источниками жиров главным образом должны быть мононенасыщенные жирные кислоты. Показано, что средиземноморская диета с большим содержанием мононенасыщенных жирных кислот (оливкового масла), ω-3 (рыбьего жира, скумбрии, лосося, семян льна, грецких орехов) и ω-6 (растительных масел, орехов) способствует снижению уровня ХС и ассоциирована с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Например, при употреблении рыбы до 1–2 раз в неделю регистрируется снижение как общей смертности (на 17%), так и смертности от ИБС (на 36%).

Количество углеводов, потребляемых с пищей, должно составлять не менее 45–55% от общего количества калорий, но это должны быть углеводы с низким гликемическим индексом (соевые бобы, кабачки, капуста, огурцы, отруби, яблоки, клубника). Пищевые волокна, содержащиеся в бобовых, фруктах, овощах и цельнозерновых хлопьях (например, овсяных или ячменных), обладают гиполлипидемическим действием. Так, одна порция бобовых в день снижает

¹ Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

² World Health Organization (WHO) Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Chapter 1. Geneva; 2011: 1–31.

³ Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 6: 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

⁴ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 42(34): 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

⁵ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика.* 2016; 7(3–4): 5–71.

⁶ Кардиоваскулярная профилактика 2017...; Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

уровень ХС ЛПНП на 0,2 ммоль/л⁷. А на долю фруктов и овощей (без учета картофеля) в сутки должно приходиться не менее 500 г⁸, при этом не уточняется гликемический индекс данных продуктов. Однако метаанализ показал снижение риска смерти от ССЗ на 4% на каждую дополнительную порцию фруктов (эквивалент 77 г) или овощей (эквивалент 80 г) в день, тогда как смертность от всех причин не снижалась далее даже при употреблении более чем 5 порций⁹.

Дополнительно к немедикаментозным методам коррекции массы тела у пациентов с ожирением или ИМТ ≥ 27 кг/м² и заболеванием, ассоциированным с ожирением, можно применять длительную фармакотерапию (орлистат, лираглутид). При неэффективности мер по модификации образа жизни у больных с ожирением и высоким сердечно-сосудистым риском следует рассмотреть возможность выполнения бариатрических операций (IIA). Клинические исследования показали снижение риска смерти от ССЗ и общей смертности у пациентов, перенесших бариатрические операции, более чем на 50% по сравнению с таковым у больных такой же массы, но без оперативного вмешательства¹⁰.

КУРЕНИЕ

Известно, что курение повышает риск развития ССЗ в 2–3 раза, таким больным чаще требуются повторные госпитализации [7]. У курящих пациентов после РМ выше риск ИМ, повторных операций (более чем в 2 раза) и значительно более низкие показатели выживаемости, чем у тех, кто отказался от курения (84 против 68%)¹¹. Следует отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений снижается, если пациент бросает курить.

Отказ от курения на 60% уменьшает риск ССЗ в течение 3 лет и на 36% — риск смерти от всех причин у больных с ИБС [7]. Однако у отказавшихся от курения можно ожидать увеличения массы тела в среднем на 5 кг, но польза для здоровья при отказе от табака превышает риски, связанные с этим¹².

Лечащий врач должен мотивировать пациента к отказу от курения, а также информировать о современных вариантах лечения никотиновой зависимости. Применение различных фармакотерапевтических средств позволяет повысить эффективность отказа от курения¹³. Научно обоснованные лекарственные вмешательства включают никотин-замещающую терапию. Все ее формы (жевательная резинка, трансдермальные никотиновые пластыри, назальный спрей, ингалятор, сублингвальные таблетки) эффективны. Психологическую поддержку больной может получить в школе профилактики и отказа от курения или в консультативных телефонных центрах (Всероссийская телефонная линия по номеру 8-800-200-0-200).

ГИПОДИНАМИЯ

Известно, что регулярные физические тренировки (ФТ) позволяют снизить как общую смертность, так и смертность от ИБС (на 20 и на 26% соответственно) [8], в частности у пациентов с ИБС после ЧКВ и/или КШ. По результатам исследования ETICA, систематические ФТ после ЧКВ способствовали замедлению прогрессии атеросклероза: 7,6 против 25% стенозов в группе контроля (без ФТ) [9]. Положительное влияние на многие факторы риска при выполнении ФТ не зависело от пола и возраста.

ФТ после КШ являются ключевым компонентом программ кардиореабилитации, поскольку способствуют повышению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни больных (IA)¹⁴. Полагают, что благотворный эффект дозированных динамических нагрузок обусловлен не только увеличением количества коллатералей в миокарде и открытием нефункционирующих анастомозов, но и уменьшением стресса, улучшением сна. Однако для достижения наибольшей эффективности физической кардиореабилитации участие пациента в систематизированных ФТ должно быть полноценным. По данным исследования ученых из Англии, после 4 лет наблюдений за больными, прошедшими 36 сессий физической КР, на 47% был меньше риск смерти и на 31% — риск ИМ по сравнению с таковыми у пациентов, прошедших только 1 сессию¹⁵.

Следует помнить, что подбор активности ФТ должен осуществляться врачом на основе индивидуальных особенностей больного. Так, комплексная программа, включавшая 4-месячные ФТ и обучение правилам выполнения физических нагрузок, способствовала повышению пороговой мощности нагрузки на 50%, улучшению показателей качества жизни и 3-кратному снижению числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений [10].

ДЕПРЕССИЯ И ТРЕВОЖНОСТЬ

У людей, страдающих ССЗ, депрессия и тревожность встречаются в 3 раза чаще, чем у населения в целом, а после оперативных вмешательств изменения в эмоциональной сфере выявляются еще чаще, ухудшая прогноз у этой категории пациентов¹⁶. Именно поэтому, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, необходимо проводить оценку психосоциального состояния, поскольку психологическая коррекция (психологическая помощь (когнитивно-поведенческая терапия, релаксационные методики) и фармакологические вмешательства) оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональные факторы риска и способствует снижению риска ССЗ и сердечно-сосудистых событий¹⁷.

ЛФК, здоровое питание и отказ от курения положительно влияют на исходы депрессии¹⁸. Например, внедрение

⁷ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

⁸ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

¹⁰ Там же.

¹¹ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...

¹² Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

¹³ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

¹⁴ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...

¹⁵ Там же.

¹⁶ Кардиоваскулярная профилактика 2017...; Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...

¹⁷ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

¹⁸ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

йоги в программу кардиореабилитации на долгосрочный период у пациентов после аортокоронарного шунтирования ассоциировалось с улучшением показателей качества жизни и уменьшением уровня стресса к концу 5-летнего периода наблюдения [11].

Использование психофармакотерапии у пациентов с ИБС и депрессией снижает смертность от всех причин. Недавнее исследование показало, что у лиц с острым коронарным синдромом и депрессией лечение препаратами из фармакологической группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина приводило к снижению смертности от всех причин, частоты ИМ или ЧКВ. Применение препаратов данной группы у пациентов с ИБС и депрессией средней или тяжелой степени имеет IIA класс рекомендаций¹⁹.

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Согласно результатам исследования, дислипидемия увеличивает риск ССЗ на 2–4% [7]. Установлена сильная положительная связь между уровнями общего ХС, а также ХС ЛПНП и риском развития ССЗ²⁰.

Больные после РМ относятся к категории очень высокого риска и должны всю жизнь поддерживать целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Но только 16% пациентов, получая терапию статинами, достигают таких значений на отдаленном этапе после острого коронарного синдрома и вмешательства по РМ (EUROASPIRE IV). Это указывает на необходимость тщательного контроля достижения целевых показателей липидного спектра²¹.

Следует помнить, что прием гиполипидемических препаратов не исключает соблюдения гипохолестеринемической диеты. Для оценки эффективности терапии исследуют анализ крови (липидограмму) через 4–6 недель от начала лечения.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

При СД наблюдается двукратное повышение риска развития коронарной болезни сердца (КБС), кроме того, СД является самым сильным предиктором рестеноза²². Поэтому пациенты с СД, подвергшиеся РМ любого вида, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, чем лица без нарушений углеводного обмена.

Соблюдение гипогликемической диеты, адекватные ФТ, прием сахароснижающих препаратов позволяют добиться хорошей компенсации СД, тем самым снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Крупные исследования доказывают безопасность новых сахароснижающих препаратов, в частности ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), и их эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий²³.

Применению SGLT2 у пациентов с СД 2 типа и ХСН со сниженной фракцией выброса и/или хронической болезнью почек, а также SGLT2 или ГПП-1 у больных СД 2 типа в сочетании с атеросклеротическими ССЗ присвоен самый высокий класс рекомендаций²⁴. Для контроля степени компенсации СД исследуют содержание гликированного гемоглобина каждые 3–6 мес, для большинства пациентов его рекомендуемый целевой уровень < 7%.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Наиболее распространенным фактором сердечно-сосудистого риска, тесно связанным с развитием КБС, является АГ. Известно, что возрастание АД на 7 мм рт. ст. выше исходного уровня увеличивает риск ССЗ на 27%²⁵. В то же время данные метаанализа подтверждают, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. уменьшает риск КБС на 17% [12].

Рекомендуемые целевые значения офисного АД у пациентов с АГ и КБС находятся в диапазоне 120–130/70–80 мм рт. ст. Повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического АД ≥ 80 мм рт. ст., снижение систолического АД < 120 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. ассоциированы с ухудшением прогноза.

Препаратами выбора у пациентов с АГ и КБС, улучшающими исходы, являются β-адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы²⁶. Важная диетическая рекомендация — ограничение употребления поваренной соли (до 5 г в сутки), а также чрезмерного употребления кофеина и кофеин-содержащих напитков.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Абсолютный показатель риска, связанный с плохой приверженностью к лечению ССЗ, составил 13 на 100 000 смертей от ССЗ в год и 9% всех случаев ССЗ в Европе²⁷. Комплаенс включает в себя соблюдение пациентами рекомендаций врача в отношении образа жизни и медикаментозной терапии. Важный аспект повышения приверженности к лечению — понимание пациентом сути заболевания, принципов и целей лечения (длительность, схема, режим терапии, возможные побочные эффекты при приеме препаратов), самоконтроля некоторых показателей (АД, пульса, массы тела, уровня гликемии), которые лечащий врач должен объяснить в доступной больному форме.

Пациенты, перенесшие РМ, в течение 12 месяцев после оказания медицинской помощи должны состоять на диспансерном учете у кардиолога, посещать врача не реже 2 раз в год²⁸. Оценить приверженность к медикаментозной терапии можно прямыми методами (оценка концентрации принимаемого препарата или его метаболитов в крови, непосредственное наблюдение за приемом препарата

¹⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

²⁰ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...

²¹ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

²² Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...

²³ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...; Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

²⁴ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

²⁵ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...

²⁶ Там же.

²⁷ Там же.

²⁸ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

пациентом) и непрямыми (подсчет принятых и оставшихся таблеток, использование электронных таблеток, проведение тестирования, например теста Мориски — Грина, оценка дневников самоконтроля)²⁹. Одним из способов улучшения приверженности является упрощение схем терапии, т. е. назначение фиксированных комбинаций препаратов.

В послеоперационный период особое внимание следует уделить назначению описанных ниже лекарственных средств.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Важную роль в снижении риска ишемических осложнений, связанных с проведением РМ, играет прием ацетилсалициловой кислоты (АСК). Всем больным ИБС, в том числе перенесшим ЧКВ и КШ, АСК рекомендуется как средство вторичной профилактики (IA)³⁰. После выполнения ЧКВ в дополнение к терапии АСК рекомендованы ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, чья эффективность доказана в крупных исследованиях (CURE, SMART-DATE) [13, 14].

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), состоящая из АСК и ингибиторов P2Y₁₂, рекомендована в течение как минимум 6 месяцев независимо от типа стента, если более короткое ее использование (1–3 месяца) не показано из-за высокого риска или возникновения угрожающих жизни кровотечений (IA)³¹. Применение ДАТ у пациентов после стентирования коронарной артерии снижает риск тромбоза стента и рестеноза. В дальнейшем на протяжении всей жизни рекомендуется однокомпонентная антиагрегантная терапия (обычно АСК). Однако при высоком риске ишемических событий ДАТ (АСК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ или ривароксабаном в низкой дозе) может быть продолжена через 12 месяцев после ЧКВ.

В отношении пациентов со стабильной ИБС, перенесших КШ, существуют лишь ограниченные данные. В настоящее время отсутствуют доказательства преимущества в выживаемости или уменьшении риска тромботических осложнений у данной категории больных. В свою очередь, пациентам с острым коронарным синдромом, перенесшим КШ, рекомендована ДАТ в течение как минимум 6 месяцев (IC).

Назначение тройной антитромботической терапии АСК, ингибитором P2Y₁₂ и пероральным антикоагулянтом рассматривается при наличии у больного фибрилляции предсердий, сроки лечения определяются сопоставлением ишемического и геморрагического рисков (не менее 1 недели)³².

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Не менее важную роль после операции играет гиполипидемическая терапия, способствующая достижению целевых

значений ХС ЛПНП (< 1,4 ммоль/л), общего ХС, триглицеридов (< 1,7 ммоль/л), ХС ЛПВП (> 1,0 ммоль/л для мужчин и > 1,2 ммоль/л для женщин)³³. Основной класс лекарственных средств, применяемый у пациентов с дислипидемией, — статины. Помимо основного эффекта — достижения целевых значений ХС ЛПНП, — они обладают рядом дополнительных, плейотропных свойств: противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным³⁴.

По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialist [15], уменьшение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л на фоне интенсивной статинотерапии приводило к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (ИМ, смерти от ИБС или любого инсульта) на ~ 22% и общей смертности на 10% за 5 лет³⁵.

При недостижении целевых значений с помощью монотерапии статинами следует рассмотреть добавление селективных ингибиторов абсорбции ХС (ИБ). При неудаче и комбинированной терапии максимально переносимыми дозами рекомендуется назначение ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (IA)³⁶.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Препараты данной фармакологической группы применяются для контроля ЧСС и симптомов стенокардии (IA). Пациенты, перенесшие КШ даже без предшествующего ИМ и принимающие β-адреноблокаторы, имели более низкий риск смерти и неблагоприятных кардиальных событий при долгосрочном наблюдении. Значительное уменьшение смертности и/или частоты сердечно-сосудистых событий регистрировалось также у больных, перенесших ИМ, осложнившийся развитием ХСН со сниженной фракцией выброса. Прием β-адреноблокаторов следует продолжать неопределенно долго с поддержанием целевых значений ЧСС у пациентов с КБС 55–60 уд/мин³⁷.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Терапия препаратами данной группы (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или, при их непереносимости, блокаторами рецепторов ангиотензина 2-го типа) рекомендована пациентам при сочетании КБС с ХСН и/или АГ и/или СД и/или с хронической болезнью почек для снижения выраженности симптомов, заболеваемости и смертности (IA)³⁸.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение мероприятий вторичной профилактики чрезвычайно важно для пациентов после реваскуляризации миокарда, поскольку прогрессирование атеросклероза коронарной

²⁹ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

³⁰ Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...; Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2021; 42(14): 1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575

³¹ Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation...

³² Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization...; Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation...

³³ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...

³⁴ Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455

³⁵ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

³⁶ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...; Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk...

³⁷ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...

³⁸ Там же.

артерии продолжается и после хирургического вмешательства. Следовательно, в послеоперационном периоде сохраняется вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности раннего перипроцедурного инфаркта миокарда, тромбоза стента, позднего рестеноза. Оптимальные медикаментозные и немедикаментозные профилактические меро-

приятия способствуют повышению качества жизни и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

«Любое эффективное кардиохирургическое вмешательство у больных ИБС не гарантирует отдаленного хорошего прогноза без продолжительной комплексной программы реабилитации и вторичной профилактики» (IA)³⁹.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fearon W.F., Nishi T., De Bruyne B., Boothroyd D.B. et al. FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018; 137(5): 480–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907
2. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J., Soares P.R. et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010; 122(10): 949–57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669
3. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Marchioli R., Maggioni A.P. et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(20): 2194–204. DOI: 10.1001/archinte.168.20.2194
4. Rivas-Estany E., Campos Vera N.A. Impact of cardiac rehabilitation in patients after myocardial revascularization. *Sports Med. Rehabil. J.* 2019; 4(1): 1044.
5. Wan Y.F., Ma X.L., Yuan C., Fei L. et al. Impact of daily lifestyle on coronary heart disease. *Exp. Ther. Med.* 2015; 10(3): 1115–20. DOI: 10.3892/etm.2015.2646
6. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕРФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
7. Манн Д.Л., Либби П., Бонноу Р.О., Зайнс Д.П., ред. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. М.: Логосфера; 2013. 728 с. [Mann D.L., Libby P., Bonow R.O., Zipes D.P., eds. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Saunders; 2007. (in Russian)]
8. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(8): 40–4. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V. *Physical rehabilitation after percutaneous coronary intervention: new perspectives of rehabilitation programme integration into ambulatory healthcare system*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(8): 40–4. (in Russian)]
9. Belardinelli R., Paolini I., Cianci G., Piva R. et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(7): 1891–900. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01236-0
10. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Иванова Г.Е., Бойцов С.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». Результаты трехлетнего наблюдения. Вестник восстановительной медицины. 2016; 4(74): 2–11. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Ivanova G.E., Boytsov S.A. et al. The pilot project “Development of the system of rehabilitation of patients with cardiovascular diseases in medical institutions of the Russian Federation”. The results of the three-year follow-up. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2016; 4(74): 2–11. (in Russian)]
11. Amaravathi E., Ramarao N.H., Raghuram N., Pradhan B. Yoga-based postoperative cardiac rehabilitation program for improving quality of life and stress levels: fifth-year follow-up through a randomized controlled trial. *Int. J. Yoga*. 2018; 11(1): 44–52. DOI: 10.4103/ijoy.IJOY57_16
12. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
13. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R., Zhao F. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004; 110(10): 1202–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B
14. Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H., Cho D.-K. et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1274–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30493-8
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Поступила / Received: 11.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2022

Об авторах / About the authors

Болдueva Светлана Афанасьевна / Boldueva, S.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3716-3375. <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Евдокимов Дмитрий Сергеевич / Evdokimov, D.S. — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5260-0063. <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>. E-mail: kasabian244@gmail.com

Гузёва Вероника Михайловна / Guzeva, V.M. — врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ ЛОКБ. 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45, кор. 2, лит. А. eLIBRARY.RU SPIN: 1374-0055. <https://orcid.org/0000-0001-8886-3086>. E-mail: veronika-guzyova72@yandex.ru

³⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...

Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии

Г.Г. Кутелев ✉, Н.Т. Мирзоев, В.В. Иванов, Д.В. Черкашин, Р.Г. Макиев, Т.Г. Тедеев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать клиническое наблюдение тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне сопутствующих коморбидных заболеваний.

Основные положения. Представлен случай новой коронавирусной инфекции с описанием клинического течения и результатов лабораторно-инструментального обследования. В клинической картине, кроме массивного поражения легочной ткани, по данным компьютерной томографии, наблюдались впервые возникшие ишемический инсульт, фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда 2 типа, протекавшие на фоне ожирения, сахарного диабета 2 типа и аутоиммунного тиреоидита.

Заключение. Полиморфизм клинической картины и различные варианты манифестации новой коронавирусной инфекции, в ряде случаев полисистемного характера, требуют своевременной диагностики данного заболевания и выявления на ранних этапах его потенциальных осложнений, развивающихся в остром периоде, особенно у лиц старшей возрастной группы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, инфаркт миокарда 2 типа.

Вклад авторов: Мирзоев Н.Т., Иванов В.В. — обследование и лечение пациентки, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Тедеев Т.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т., Иванов В.В., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Тедеев Т.Г. Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 25–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28

Clinical Case of the Novel Coronavirus Infection with the Development of Cardiovascular Complications Against the Background of Comorbid Pathology

G.G. Kutelev ✉, N.T. Mirzoev, V.V. Ivanov, D.V. Cherkashin, R.G. Makiev, T.G. Tedeev

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev Str., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate a clinical case of a severe course of the novel coronavirus infection with the development of cardiovascular complications against the background of concomitant comorbid diseases.

Key points. A case of a novel coronavirus infection is presented with a description of the clinical course and the results of laboratory and instrumental examination. In the clinical picture, in addition to massive damage of the lung tissue, according to computed tomography, first-time ischemic stroke, atrial fibrillation, and type 2 myocardial infarction were observed, which occurred against the background of obesity, type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis.

Conclusion. The polymorphism of the clinical picture and the various variants of manifestation of a novel coronavirus infection, taking in some cases a polysystemic character, require doctors to diagnose the disease in a timely manner and identify its potential complications at an early stage, developing in the acute period, especially in the older age group.

Keywords: novel coronavirus disease, SARS-CoV-2, atrial fibrillation, ischemic stroke, type 2 myocardial infarction.

Contributions: Mirzoev, N.T., Ivanov, V.V. — examination and management of patients; thematic publications reviewing; text of the article; Cherkashin, D.V., Kutelev, G.G. — thematic publications reviewing; text of the article; approval of the manuscript for publication; Makiev, R.G., Tedeev, T.G. — thematic publications reviewing; text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kutelev G.G., Mirzoev N.T., Ivanov V.V., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Tedeev T.G. Clinical Case of the Novel Coronavirus Infection with the Development of Cardiovascular Complications Against the Background of Comorbid Pathology. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 25–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого ост-

рого респираторного синдрома 2 типа (SARS-CoV-2) [1]. По последним данным, в мире зарегистрированы свыше 543 млн случаев COVID-19, среди которых 6 млн — летальные.

✉ Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — E-mail: gena08@yandex.ru



В Российской Федерации эти показатели составляют более 18 млн и 370 тыс. соответственно¹.

Как известно, основной мишенью SARS-CoV-2 являются эндотелиальные клетки, в том числе выстилающие альвеолы легочной ткани. Проникая внутрь эндотелиоцитов, возбудитель реализует свои эффекты посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, приводя к их воспалению и дисфункции и активируя процессы выработки провоспалительных факторов (ИЛ-1, 6, 8, 17 и 1β; моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, ФНО-α, ИФН-γ), которые непосредственно влияют как на тяжесть течения COVID-19, так и на развитие его потенциальных осложнений [2, 3].

Наиболее частыми проявлениями заболевания являются anosmia, синдром общей инфекционной интоксикации (лихорадка, общая слабость, миалгия), поражение респираторного тракта в виде малопродуктивного кашля и одышки [1, 2]. Кроме этого, COVID-19 ассоциирован с различными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), такими как миокардит, острый коронарный синдром (ОКС), нарушения сердечного ритма и проводимости, декомпенсация сопутствующей ХСН [4–6]. Преобладание процессов гиперкоагуляции при COVID-19 повышает риск развития тромбозомболических осложнений различного масштаба с вовлечением в патологический процесс обоих кругов кровообращения вплоть до острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ТЭЛА [7, 8].

При этом существуют данные, согласно которым после инфицирования SARS-CoV-2 имеют место развитие *de novo* или декомпенсация ранее существующих эндокринных заболеваний, в частности СД 2 типа и аутоиммунного тиреоидита [9–11].

Цель статьи: продемонстрировать клиническое наблюдение тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с развитием ССО на фоне сопутствующих коморбидных заболеваний.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова в период с января по февраль 2022 г. было проведено лабораторно-инструментальное обследование и лечение *пациентки Х*. 72 лет с COVID-19. Она подписала информированное согласие на обработку персональных данных.

Алгоритм обследования включал в себя общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, 12-канальную ЭКГ в покое, лучевые исследования, такие как рентгенография и КТ органов грудной клетки (ОГК), трансторакальную ЭхоКГ. Диагноз COVID-19 установлен на основании положительного результата мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Из анамнеза заболевания известно, что 25.12.2021 г. на фоне полного клинического благополучия пациентка стала отмечать следующие клинические симптомы: резкую диффузную головную боль, нарушение речи и координации, в связи с чем была госпитализирована в неврологическое отделение одного из многопрофильных лечебных учреждений г. Санкт-Петербурга, где на основании выполненного обследования установили клинический диагноз ОНМК в вертебрально-базиллярном бассейне.

На 3-и сутки госпитализации к вышеописанным жалобам присоединились сухой кашель, заложенность в грудной клетке и подъем температуры тела до 38°C. Методом ПЦР верифицирован SARS-CoV-2, после чего был установлен следующий диагноз: *Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован.*

По данным КТ ОГК, выявлено поражение легочной ткани 20% (КТ-1). После обнаружения SARS-CoV-2 27.12.2021 г. больную перевели в другое специализированное (временно реперофилированное в инфекционный стационар) лечебное учреждение Санкт-Петербурга для дальнейшего обследования и лечения.

02.01.2022 г. появились жалобы на ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, а также отмечено усиление болей в грудной клетке, одышки и сухого кашля. Выполнена ЭКГ: фибрилляция предсердий (ФП) неизвестной давности с частотой желудочковых сокращений 130 в минуту. Повторно проведена КТ ОГК — отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения легочной ткани до 44% (КТ-2). Состояние стабилизировалось 17.01.2022 г., по данным ПЦР, получен отрицательный результат на SARS-CoV-2, после чего больную выписали из стационара с рекомендацией перейти на прием пероральных антикоагулянтов (апиксабана 5 мг 2 раза в день) ввиду диагностированной ФП.

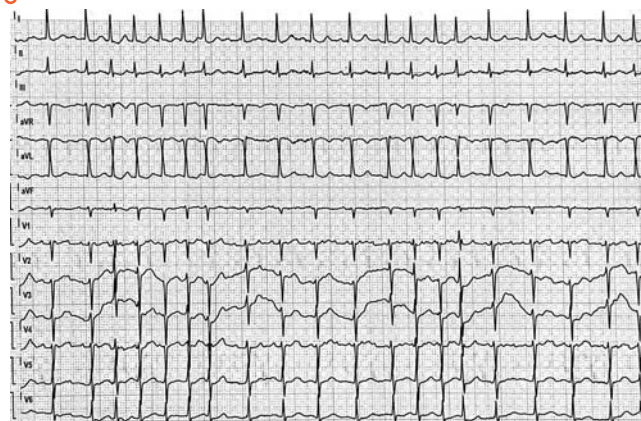
28.01.2022 г. пациентка отметила резкое ухудшение самочувствия в виде усиления одышки в покое, чувства нехватки воздуха, головокружения, выраженной слабости и сердцебиения, в связи с чем была доставлена в ВМедА им. С.М. Кирова. В ходе обследования общее состояние определено как тяжелое, по данным пульсоксиметрии, сатурация (SpO₂) составила 74% при дыхании атмосферным воздухом, поэтому пациентку в экстренном порядке госпитализировали в ОРИТ.

При лабораторной диагностике от 28.01.2022 г. обращали на себя внимание лейкоцитоз $23 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы — 18%), лимфопения (10%); снижение уровня гемоглобина до 89 г/л; увеличение СОЭ до 65 мм/ч; уровень СРБ — 260,1 мг/л; прокальцитонина — 0,264 нг/мл; тропонина Т — 28 нг/л; общего белка — 52 г/л; мочевины — 17,4 ммоль/л; креатинина — 135,2 мкмоль/л; D-димера — 2248 нг/мл.

На ЭКГ от 28.01.2022 г.: ФП с частотой желудочковых сокращений 126 уд/мин (рис. 1). Выполнена спиральная КТ ОГК: увеличение объема поражения легочной ткани до 65% (КТ-3), жидкость в правой плевральной полости, КТ-картина кардиомегалии.

Рис. 1. Электрокардиограмма *пациентки Х* от 28.01.2022 г.: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 126 уд/мин.

Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
Fig. 1. Electrocardiography of *patient H*, dated 28th January 2022: atrial fibrillation with ventricular contraction rate of 126 beats per minute. All photos in the paper courtesy of the authors



¹ Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения — 26.06.2022).

Проведено определение SARS-CoV-2 методом ПЦР — повторный положительный результат. В связи с высоким риском присоединения вторичной инфекции в легочной ткани была начата эмпирическая антибактериальная терапия (имипенем/циластатин 500/500 мг 3 раза в сутки). 31.01.2022 г. выполнена электрическая кардиоверсия с успешным восстановлением синусового ритма.

В ОРИТ 02.02.2022 г. у пациентки появились жалобы на давящие боли за грудиной в покое. По данным ЭКГ от 02.02.2022 г., ритм — синусовый с ЧСС 61 уд/мин, выраженные признаки субэпикардиальной ишемии в переднеперегородочной, передневерхушечной и нижней областях левого желудочка (рис. 2).

При трансторакальной ЭхоКГ выявлены зоны гипокинезии в переднеперегородочной, передневерхушечной и нижней областях левого желудочка. Проведено повторное определение уровня тропонина Т, и отмечена отрицательная динамика в виде его увеличения с 28 до 354 нг/л (в сравнении с показателем 28.01.2022 г.). Коронарография с учетом тяжелого состояния пациентки не выполнялась. На основании полученных данных выставлен клинический диагноз: *Не Q-инфаркт миокарда 2 типа переднеперегородочной и передневерхушечной областей с захватом нижней стенки левого желудочка.*

Ввиду отрицательной динамики и прогрессирования дыхательной недостаточности 04.02.2022 г. пациентка переведена на ИВЛ. Повторно проведена спиральная КТ ОГК (рис. 3): КТ-картина двустороннего массивного интерстициального поражения легочной ткани с расширением объема до 76% (КТ-4), свободная жидкость в правой плевральной полости, кардиомегалия, небольшое количество жидкости в полости перикарда.

На фоне проводимого лечения в условиях ОРИТ отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, 08.02.2022 г. больную отключили от аппарата ИВЛ и перевели на инсуфляцию увлажненным кислородом с потоком 15 л/мин. После стабилизации общего состояния 09.02.2022 г. пациентка переведена в терапевтическую клинику ВМедА им. С.М. Кирова для продолжения лечения.

При поступлении она предъявляла жалобы на одышку смешанного характера при минимальной физической нагруз-

Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки X. от 02.02.2022 г.: признаки субэпикардиальной ишемии в переднеперегородочной, передневерхушечной и нижней областях левого желудочка

Fig. 2. Electrocardiography of patient H. dated 2nd February 2022: signs of subepicardial ischemia in the anterior, anterior and lower regions of the left ventricle

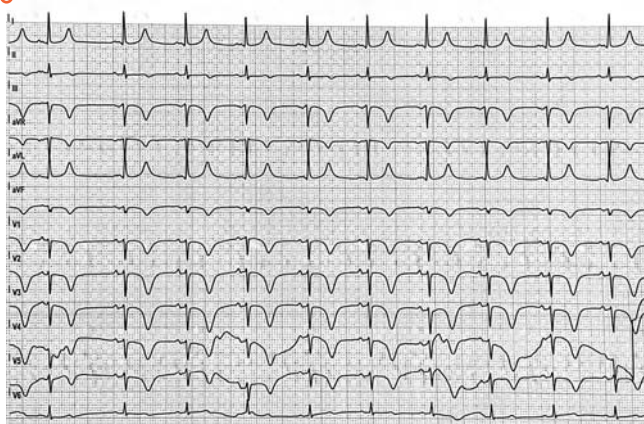
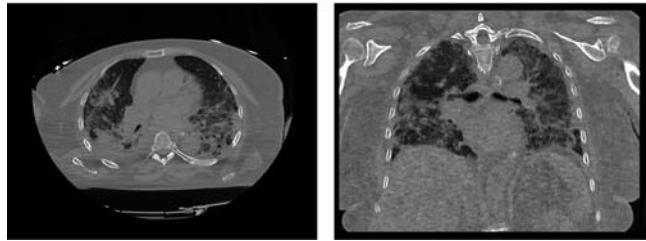


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки X. от 04.02.2022 г.

Fig. 3. Computed tomography of the chest of patient H. dated 4th February 2022



ке, кашель с expectорацией гнойной мокроты, выраженную общую слабость. По данным лабораторно-инструментальной диагностики, выявлены следующие отклонения от нормы: SpO₂ — 91% при дыхании атмосферным воздухом; CO₂ — 45 мм/ч; уровень СРБ — 13,9 мг/л, креатинина — 113,7 мкмоль/л; D-димера — 620 нг/мл, глюкозы — 7,8 ммоль/л; ТГГ — 10,7 мкМЕ/мл, свободного Т4 — 6,0 пмоль/л.

Ввиду отклонения от нормальных значений уровней глюкозы крови, ТГГ и свободного Т4 была проведена консультация эндокринолога, в ходе которой определен клинический диагноз: *СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Ожирение 1-й степени, андройдный тип, стабильная стадия. Аутоиммунный тиреозит, манифестный гипотиреоз.*

Перед выпиской 18.02.2022 г. выполнен рентген-контроль ОГК: разрешающаяся полисегментарная пневмония в правом и левом легких (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что COVID-19 ассоциируется с развитием серьезных ССО, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, у которых, как известно, заболевание имеет тенденцию к тяжелому течению. К анамнезу стоит добавить, что женщина имела длительный стаж гипертонической болезни, избыточную массу тела и аутоиммунный тиреозит в фазе субклинического гипотиреоза, по поводу которого находилась на заместительной гормональной терапии (левотироксином натрия 50 мкг/сут). ОНМК в виде ишемического инсульта, выявленный у пациентки, мог развиваться в результате выраженной системной воспалительной реакции с поражением эндотелия сосудов и нарушением макро- и микроциркуляции [12].

В исследовании Y. Li и соавт. [13] с участием 219 пациентов с COVID-19 в 10 (4,6%) случаях наблюдался ишемический инсульт. Авторами отмечено, что нарушение мозгового кровообращения наиболее часто происходило у лиц старших возрастных

Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки X. от 18.02.2022 г.

Fig. 4. Chest X-ray of patient H. dated 18th February 2022



групп (75,7 ± 10,8 года) с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Результатами инфицирования организма SARS-CoV-2 в остром периоде могут стать различные тяжелые осложнения, в частности инфаркт миокарда 2 типа, который имел место в представленном клиническом случае. К его возможным механизмам относятся:

1) дисбаланс между метаболическими потребностями миокарда и поступающим кислородом, например на фоне анемического синдрома, нарушения сердечного ритма;

2) тяжелую гипоксемию вследствие массивного поражения легочной ткани;

3) микроваскулярное повреждение, развивающееся в ответ на гипоперфузию и повышенную сосудистую проницаемость вследствие поражения эндотелия вирусом SARS-CoV-2 [5, 6].

В ретроспективном исследовании G. Talanas и соавт. [14] представлен анализ 12 случаев инфаркта миокарда 2 типа у пациентов с COVID-19. Исследователи получили результаты, согласно которым предрасполагающими факторами в формировании данного осложнения являются дисбаланс между доставкой и потребностью в кислороде на фоне гипоксемии, тахикардии и декомпенсации ХСН при ее наличии.

Что касается прогнозирования, то стоит отметить, что пациенты пожилого и старческого возраста изначально

имеют более высокие риски тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. По данным ВОЗ, до 90% всех летальных случаев в мире, связанных с инфицированием SARS-CoV-2, наступили именно у больных 65 лет и старше. Важно отметить, что при наличии хронических коморбидных заболеваний прогноз для пациентов ухудшается как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Все это требует своевременной коррекции и поддержания в целевых диапазонах АД, уровня гликемии и других факторов, включая гипотиреодное состояние, которые имеют большое значение для прогноза у пациентов с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для течения COVID-19 характерен полиморфизм клинической картины. Необходимо помнить, что в условиях пандемии COVID-19 вследствие активации процессов гиперкоагуляции и тромбообразования повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности острого нарушения мозгового кровообращения и острого коронарного синдрома, особенно у лиц старшей возрастной группы.

Различные варианты манифестации COVID-19, в ряде случаев полисистемного характера, требуют своевременной диагностики данного заболевания и выявления на ранних этапах его потенциальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324(8): 782–93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
2. Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 55(5): 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
3. Long B., Brady W., Koefman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38(7): 1504–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048
4. Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Куреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022; 24(1): 199–208. [Mirzoev N.T., Kutelev G.G., Pugachev M.I., Kireeva E.B. Cardiovascular complications in patients after coronavirus disease-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022; 24(1): 199–208. (in Russian)]. DOI: 10.17816/brmma90733
5. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тиренко В.В. и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021; 76(3): 287–97. [Fisun A.Ya., Lobzin Yu.V., Cherkashin D.V., Tirenko V.V. et al. Mechanisms of damage to the cardiovascular system in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76(3): 287–97. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1474
6. Крюков Е.В., ред. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). СПб.: Веста Принт; 2021. 36 с. [Kryukov E.V., ed. Pathogenesis and clinical manifestations of cardiovascular disorders in patients with the novel coronavirus infection (COVID-19). St. Petersburg: Veda Print; 2021. 36 p. (in Russian)]

7. Rashidi F., Barco S., Kamangar F., Heresi G.A. et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb. Res.* 2021; 198: 135–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.001
8. Li P., Zhao W., Kaatz S., Latack K. et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4(11): e2135397. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
9. Khunti K., Del Prato S., Mathieu C., Kahn S.E. et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(12): 2645–55. DOI: 10.2337/dc21-1318
10. Tutal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2022; 47: 102314. DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102314
11. Петунина Н.А., Эль-Тарави Я.А., Суркова А.Ю., Мартиросян Н.С. Заболевания щитовидной железы и COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021; 20(2): 6–10. [Petunina N.A., Al Taravi Ya.A., Surkova A.Yu., Martirosyan N.S. Thyroid disorders and COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021; 20(2): 6–10. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10
12. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020; 5(3): 279–84. DOI: 10.1136/svn-2020-000431
14. Talanas G., Dossi F., Parodi G. Type 2 myocardial infarction in patients with coronavirus disease 2019. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2021; 22(7): 603–5. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001136

Поступила / Received: 14.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.08.2022

Об авторах / About the authors

Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — к. м. н., докторант кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5139-8511. <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>. E-mail: gena08@yandex.ru

Мирзоев Никита Тагирович / Mirzoev, N.T. — слушатель ординатуры по специальности «терапия» Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9826-5624. <https://orcid.org/0000-0002-9232-6459>. E-mail: mirzoev@mail.ru

Иванов Владимир Владимирович / Ivanov, V.V. — к. м. н., начальник пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1736-8285. <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>. E-mail: sea-89@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Викторович / Cherkashin, D.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, заслуженный врач РФ. 198013, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Макиев Руслан Гайозович / Makiev, R.G. — д. м. н., заместитель начальника академии по учебной работе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

Тедеев Тамерлан Геннадьевич / Tedeev, T.G. — слушатель ординатуры по специальности «терапия» Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5729-6473. E-mail: ossetia1969@mail.ru



Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов

В.В. Цуканов ✉, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии 2022 г. по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. При диагностике ГЭРБ имеют значение эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), анализ симптомов, эзофагогастродуоденоскопия, рН-импедансометрия и манометрия высокого разрешения. Основными методами терапии типичных синдромов ГЭРБ являются коррекция питания, снижение массы тела и прием ИПП. У пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью после достижения ответа на лечение можно прекратить их прием или перейти на терапию по требованию. У больных с эзофагитом стадий С и D целесообразно длительное поддерживающее лечение ИПП.

Заключение. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии содержат целый ряд важных положений, которые будут полезны практическим врачам. Однако клинико-эпидемиологическая ситуация в России очень существенно отличается от таковой в западных странах, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения пациентов с ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, диагностика, лечение.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — поиск и анализ литературных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34

Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes

V.V. Tsukanov ✉, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: Analysis of the 2022 American College of Gastroenterology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Empiric proton pump inhibitors (PPIs), symptom analysis, esophagogastroduodenoscopy, pH-impedancemetry, and high-resolution manometry are important in the diagnosis of GERD. The main therapies for typical GERD syndromes are dietary modification, weight loss, and PPIs. In patients with non-erosive reflux disease, once a response to treatment has been achieved, PPIs may be discontinued or switched to on-demand PPI therapy. In patients with stage C and D esophagitis, long-term maintenance treatment with a PPI is appropriate.

Conclusion. The recommendations of the American College of Gastroenterology contain a number of important provisions that will be useful to practitioners. However, the clinical and epidemiological situation in Russia is very different from that in Western countries, and this must be taken into account when determining the tactics of managing patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, diagnosis, treatment.

Contributions: Tsukanov, V.V. — article design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search and analysis of literature data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 29–34. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в практике гастроэнтерологов, хирургов и врачей первичного звена [1]. За последние десятилетия расширились наше понимание различных проявлений ГЭРБ, возможности диагностики и подходы к ведению пациентов. За это время внимание к ингибиторам протонной помпы (ИПП) значительно возросло. Однако у 30–40% больных отсутствует адекватный эффект от эмпирической терапии ИПП [2]. Поэтому текущая парадигма смещается в сторону персонализированного подхода к оценке и лечению симптомов ГЭРБ [3].

В связи с этим в 2022 г. опубликованы новые рекомендации по ведению пациентов с ГЭРБ Американской коллегии гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG)¹ и Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association)². В данной статье мы акцентируем внимание на положениях рекомендаций ACG в разделах диагностики и лечения типичных синдромов. Каждому положению ACG присвоены уровень доказательств и сила рекомендаций³.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Определение ГЭРБ является сложной задачей. ACG предлагает следующее: ГЭРБ — состояние, при котором наблюдается рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, приводящий к возникновению симптомов и/или осложнений. Объективно ГЭРБ подтверждается наличием повреждений слизистой оболочки пищевода на эндоскопии или демонстрацией патологического заброса кислого содержимого в пищевод во время рН-импедансометрии³.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Патофизиология ГЭРБ включает плохо функционирующее пищеводно-желудочное соединение (ПЖС). ПЖС — это антирефлюксный барьер, состоящий из нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и ножек диафрагмы, в сочетании с пищеводным клиренсом и целостностью слизистой оболочки пищевода. Рефлюкс-эзофагит развивается, когда рефлюкс желудочного сока приводит к высвобождению цитокинов и хемокинов, вызывающих воспаление и способствующих возникновению симптомов.

Другими причинами симптомов ГЭРБ могут быть снижение слюноотделения, замедленное опорожнение желудка и гиперчувствительность пищевода. В связи с этим к ГЭРБ целесообразно подходить как к заболеванию с несколькими фенотипическими проявлениями, требующими различных диагностических подходов⁴.

СИМПТОМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Типичные симптомы ГЭРБ включают изжогу и регургитацию. Изжога — наиболее распространенный симптом ГЭРБ, она описывается как ощущение жжения за грудиной, поднима-

ющееся от эпигастрия к шее. Регургитация — это заброс желудочного содержимого вверх ко рту, часто сопровождающийся кислым или горьким привкусом.

Хотя и изжога, и регургитация являются основными симптомами ГЭРБ, генез их неодинаков, и подходы к диагностике и лечению различаются в зависимости от преобладающего симптома. Боль в груди, неотличимая от боли в сердце, может проявляться в сочетании с изжогой и регургитацией или быть единственным симптомом ГЭРБ.

Поскольку ни один из признаков и симптомов ГЭРБ не является специфическим, не существует «золотого стандарта» ее диагностики. Диагноз основывается на сочетании симптомов, эндоскопической оценки слизистой оболочки пищевода, мониторинга рефлюкса и ответа на терапевтическое вмешательство. В большинстве общепринятых руководств рекомендуется пробная терапия ИПП в качестве диагностического «теста» у пациентов с типичными симптомами изжоги и регургитации, при этом предполагается, что реакция на ИПП позволяет установить диагноз ГЭРБ.

Хотя это практичный и эффективный подход, он ограничен совокупной чувствительностью 78% и специфичностью 54% [4, 5]. Внепищеводные проявления ГЭРБ могут включать ларингеальные и легочные симптомы (охриплость, откашливание и хронический кашель), а также ларингит, фарингит, легочный фиброз, астму и синусит.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Эзофагогастроуденоскопия

ЭГДС — наиболее широко используемый объективный тест для оценки слизистой оболочки пищевода. У пациентов с признаками ГЭРБ, которые имеют такие тревожные симптомы, как дисфагия, потеря массы, кровотечение, рвота и/или анемия, эндоскопия должна быть выполнена как можно скорее. Эндоскопические признаки эрозивного эзофагита (ЭЭ) и пищевода Барретта специфичны для диагностики ГЭРБ.

Лос-Анджелесская классификация (LA) — наиболее часто применяемая и проверенная система оценки эзофагита [6]. В недавних экспертных заключениях сделан вывод о том, что определения ЭЭ класса А по LA недостаточно для окончательного диагноза ГЭРБ, поскольку его нельзя надежно отличить от нормы [7]⁵. ЭЭ класса В по LA может быть диагностическим признаком ГЭРБ при наличии типичных симптомов ГЭРБ и реакции на ИПП, тогда как класс С по LA практически всегда является диагностическим признаком ГЭРБ.

У амбулаторных пациентов ЭЭ класса D по LA — это проявление тяжелой ГЭРБ. Обнаружение сегмента пищевода Барретта > 3 см с кишечной метаплазией при биопсии считается диагностическим признаком ГЭРБ и устраняет необходимость в рН-тестировании. Больным с ЭЭ степеней С и D по LA рекомендуется эндоскопия после лечения ИПП, чтобы подтвердить заживление и оценить наличие пищевода Барретта, который иногда трудно обнаружить при тяжелом ЭЭ.

У пациентов, которым делали эндоскопию по поводу типичных симптомов ГЭРБ, нормальная слизистая оболочка

¹ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

² Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E. AGA Clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20(5): 984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025

³ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. ...

⁴ Там же.

⁵ Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67(7): 1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

обнаруживается наиболее часто. Имеются ограниченные данные о частоте обнаружения ЭЭ у пациентов, перенесших эндоскопию на фоне приема ИПП. Поэтому диагноз неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) следует ставить только в том случае, если эндоскопия проводилась без приема ИПП.

Чтобы максимизировать эффективность диагностики ГЭРБ и оценки ЭЭ, диагностическую эндоскопию в идеале следует проводить через 2–4 недели после прекращения приема ИПП, если это возможно.

В небольшом проспективном исследовании, посвященном оценке рецидива эрозий у пациентов с ЭЭ степени С по LA, которые были излечены с помощью ИПП, прекращение терапии ИПП приводило к рецидиву ЭЭ уже через 1 неделю [8].

Прекращение приема ИПП на 2–4 недели также является диагностическим способом, облегчающим диагностику эозинфильного эзофагита, когда эндоскопия назначается и проводится пациентам с симптомами, предварительно ассоциируемыми с ГЭРБ, но которые не устраняются после лечения ИПП [9]. Хотя биопсия пищевода не имеет большого значения в качестве диагностического теста на наличие ГЭРБ, она необходима для установления диагноза эозинфильного эзофагита. Поскольку ИПП могут устранять эндоскопические и гистологические признаки эозинфильного эзофагита, эту патологию нельзя исключить, если эндоскопия проводится во время приема пациентом ИПП [9]. Больным следует сообщить, что они могут принимать антациды для облегчения симптомов в течение 2–4 недель без ИПП.

рН-импедансометрия

Амбулаторный мониторинг рефлюкса (рН или рН-импеданс) позволяет оценить воздействие кислоты на пищевод для установления или исключения диагноза ГЭРБ и выявления корреляции симптомов с эпизодами рефлюкса с использованием индекса симптомов или вероятности ассоциации симптомов. Во время тестирования на рефлюкс оцениваются несколько факторов, включая время воздействия кислоты, количество случаев рефлюкса и корреляцию с симптомами. рН-импедансометрия также позволяет измерить слабокислотный и некислотный рефлюкс, оценить клиренс болюса и степень проксимального рефлюкса.

Связь симптомов с рефлюксом, по данным рН-импедансометрии, может помочь предсказать их ответ на терапию и полезна в диагностике гиперчувствительности к рефлюксу⁶. Наиболее надежными характеристиками для диагностики ГЭРБ являются общее время $\text{pH} < 4$ в пищеводе и индекс ДеМейстера.

Часто возникает вопрос, следует ли проводить рН-мониторинг пищевода на фоне терапии ИПП или без нее. Обычно рекомендуется осуществлять его через 7 дней после прекращения приема ИПП, если диагноз ГЭРБ не ясен, и перед антирефлюксной операцией или эндоскопической терапией ГЭРБ для документирования патологического кислотно-рефлюкса [7].

Манометрия пищевода

Манометрию высокого разрешения (high resolution manometry, HRM) пищевода можно использовать для оценки нарушений моторики, связанных с ГЭРБ. Слабое давление НПС и неэффективная моторика пищевода часто сопровождают тяжелую ГЭРБ, но манометрические отклонения не являются специфическими для нее.

Перед рН-импедансометрией пищевода с помощью HRM определяют местоположение НПС для позиционирования трансназальных катетеров рН-импедансометра. HRM играет важную роль при обследовании пациентов перед хирургическими или эндоскопическими антирефлюксными процедурами, в первую очередь для диагностики ахалазии. Пациенты с ахалазией могут страдать изжогой и регургитацией, которые ошибочно принимают за симптомы ГЭРБ, а антирефлюксные процедуры, проведенные при таком ошибочном диагнозе ГЭРБ, способны вызвать выраженную дисфагию. Таким образом, HRM в идеале нужно производить у всех больных перед любой хирургической антирефлюксной процедурой.

Следует помнить, что полная фундопликация по Ниссену предназначена для пациентов с нормальной перистальтикой. Отсутствие перистальтики пищевода у большинства больных является противопоказанием к фундопликации. Новые разработки HRM включают физиологическую оценку морфологии пищеводно-желудочного перехода и провокационные тесты с многократными быстрыми глотками или провокационной пробой с быстрым питьем.

У пациентов, перенесших хирургическое лечение ГЭРБ, снижение сократительного резерва, подтвержденное тестом с множественными быстрыми глотками при HRM, связано с послеоперационной дисфагией [10]. HRM является частью диагностического поиска у больных, не реагирующих на ИПП, когда этиология симптомов не может быть объяснена с помощью рН-импеданс-мониторинга.

Некоторые положения рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологии из раздела «Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»

Положение 1. Пациентам с классическими симптомами ГЭРБ в виде изжоги и регургитации, у которых нет симптомов тревоги, мы рекомендуем 8-недельный курс эмпирической терапии ИПП один раз в день перед едой (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 3. Диагностическая эндоскопия рекомендуется в идеале через 2–4 недели после прекращения приема ИПП у больных без ответа классических симптомов ГЭРБ на 8-недельное эмпирическое лечение ИПП (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 4. Пациентам с болью в груди без изжоги, прошедшим адекватное обследование для исключения заболевания сердца, рекомендуется объективное обследование для диагностики ГЭРБ (эндоскопия и/или мониторинг рефлюкса) (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 6. Эндоскопия рекомендуется в качестве первичного теста для обследования пациентов с дисфагией или другими тревожными симптомами (потерей массы и желудочно-кишечным кровотечением), а также лиц с множественными факторами риска развития пищевода Барретта (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 7. У больных с подозрением на ГЭРБ, если эндоскопия не показывает объективные признаки ГЭРБ, мы рекомендуем проводить мониторинг рефлюкса вне терапии для установления диагноза (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 8. рН-импедансометрия вне терапии не рекомендуется в качестве диагностического теста ГЭРБ у пациентов

⁶ Gyawali C.P., Carlson D.A., Chen J.W., Patel A. et al. ACG Clinical guidelines: clinical use of esophageal physiologic testing. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115(9): 1412–28. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000734

с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита степени С или D по LA или у больных с длинным сегментом пищевода Барретта (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Изменение диеты и образа жизни

Общие рекомендации включают снижение массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, приподнятое изголовье кровати, отказ от табака и алкоголя, от поздних приемов пищи и перекусов перед сном, пребывание в вертикальном положении во время и после еды. Рационально отказываться от кофе, шоколада, газированных напитков, острых, кислых продуктов (такие как цитрусовые и помидоры), а также продуктов с высоким содержанием жира [11].

Подтверждающие данные для этих рекомендаций ограничены и вариабельны, часто включают только небольшие и неконтролируемые исследования. Тем не менее многочисленные работы, в том числе несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировали облегчение ночных симптомов ГЭРБ и ночного воздействия кислоты на пищевод в случае использования приподнятого изголовья кровати во время сна. Кроме того, при лежании на правом боку ночной рефлюкс и рефлюкс после еды сильнее, чем при лежании на левом боку, по-видимому, потому что правостороннее лежачее положение ставит ПЖС в зависимое положение по отношению к пулу желудочного содержимого, что способствует рефлюксу [12–14].

В нескольких исследованиях оценивалось влияние различных продуктов на давление НПС. В лабораторных исследованиях кофе, кофеин, цитрусовые и острая пища практически не воздействовали на давление НПС [15]. Однако некоторые из этих продуктов могут давать раздражающие эффекты, которые вызывают симптомы ГЭРБ, не влияя на рефлюкс.

Употребление алкоголя, курение табака, шоколад, мята и продукты с высоким содержанием жиров действительно снижают давление НПС в лабораторных условиях, но лишь немногие исследования подтверждают преимущества отказа от этих продуктов и привычек. В большом когортном исследовании показано, что отказ от курения облегчает симптомы ГЭРБ [16]. В другой работе у лиц, бросивших курить, частота симптомов ГЭРБ уменьшилась на 44%, а у продолжавших курить — только на 18% [17].

Медикаментозная терапия

ИПП являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ГЭРБ, что основано на обширных данных, демонстрирующих неизменно более выраженное облегчение изжоги и регургитации, а также лучшее заживление эрозий пищевода, чем при применении H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов (H₂RA). Метаанализ показал значительно большую скорость заживления эрозий пищевода (12% в неделю) и более быстрое и полное облегчение изжоги (11,5% в неделю) при приеме ИПП, чем при использовании H₂RA (6 и 6,4% в неделю соответственно) [18, 19].

ИПП могут связываться только с протонными насосами, которые активно секретируют кислоту. Поскольку прием пищи стимулирует активность протонной помпы, ИПП с энтеросолюбильным покрытием лучше всего контролируют внутрижелудочный pH, если их принимать перед едой (за 30–60 минут до завтрака при приеме один раз в день и за 30–60 минут до завтрака и ужина при приеме

два раза в день) [20, 21]. Прием ИПП перед сном не рекомендуется, поскольку он менее эффективен [22].

Поддерживающую терапию ИПП следует назначать пациентам с осложнениями ГЭРБ, включая тяжелый ЭЭ (степень С или D по LA) и пищевод Барретта [23]. Для больных без ЭЭ или пищевода Барретта, у которых сохраняются симптомы после прекращения лечения ИПП, можно рассмотреть возможность терапии по требованию, при которой ИПП принимают только при появлении симптомов и прекращают принимать при их облегчении [24, 25]. У двух третей пациентов с НЭРБ, поддающихся лечению ИПП, после прекращения терапии может наблюдаться симптоматический рецидив.

Почти в 100% случаев при эзофагите степеней С и D по LA рецидивы возникают в течение 6 месяцев [26] и могут произойти уже через 1–2 недели после отмены ИПП [8]. Пациенты с ЭЭ степени С или D по LA должны продолжать длительную терапию ИПП для поддержания заживления.

В некоторых случаях больных с НЭРБ и ГЭРБ без осложнений можно успешно лечить с помощью приема ИПП по требованию или с перерывами. В одном РКИ среди пациентов с НЭРБ, рандомизированно получавших 20 мг омепразола по требованию, ремиссии через 6 месяцев достигли 83% больных, а среди получавших плацебо — только 56% [27].

В систематическом обзоре РКИ, сравнивающих прием ИПП по требованию и плацебо, число дней без симптомов у пациентов с НЭРБ, получавших препарат по требованию или непрерывную терапию ИПП, было одинаковым. Применение ИПП по требованию и непрерывный прием превосходили плацебо. Кислотосупрессивная терапия H₂-гистаминоблокаторами постулируется как еще один приемлемый вариант лечения, особенно у пациентов с НЭРБ [28, 29].

Использование самой низкой эффективной дозы ИПП для лечения ГЭРБ рекомендуется и логично, но должно быть индивидуальным. Одной из областей разногласий является резкое прекращение приема ИПП и потенциальная гиперсекреция кислоты, приводящая к усилению симптомов рефлюкса. Несмотря на то что рикошетная гиперсекреция кислоты наблюдалась у здоровых людей, убедительных доказательств усиления симптомов после резкой отмены ИПП нет [30, 31].

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во время беременности

Примерно две трети беременных женщин испытывают изжогу. Рекомендуется начинать лечение ГЭРБ во время беременности с изменения образа жизни. Если оно не помогает, антациды (содержащие алюминий, кальций или магний), альгинаты и сукральфат являются терапевтическими агентами первой линии для таких пациенток.

Некоторые положения рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологии из раздела «Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»

Положение 1. Рекомендуется снижение массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением для облегчения симптомов ГЭРБ (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 2. Рекомендуется избегать приема пищи за 2–3 часа до сна (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 3. Больным с симптомами ГЭРБ предлагается избегать табачных изделий/курения (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 4. Следует избегать употребления «триггерных продуктов питания» (жирной пищи, алкоголя) для контроля симптомов ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 5. Предлагается приподнимать изголовье кровати при симптомах ГЭРБ в ночное время (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 8. Рекомендуется назначать ИПП за 30–60 минут до еды, а не перед сном для контроля симптомов ГЭРБ (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 9. Больным с ГЭРБ, у которых нет ЭЭ или пищевода Барретта и симптомы у которых разрешились на фоне терапии ИПП, следует попытаться прекратить прием ИПП или перейти на терапию по требованию, когда ИПП принимают только при появлении симптомов и прекращают принимать при их купировании (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 10. Пациентам с ГЭРБ, которым требуется поддерживающая терапия ИПП, их следует назначать в самой низкой дозе, которая эффективно контролирует симптомы ГЭРБ и поддерживает заживление рефлюкс-эзофагита (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 12. Лицам с эзофагитом степени С или D по LA рекомендуется поддерживающая терапия ИПП в течение неопределенного времени или антирефлюксное хирургическое вмешательство (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 14. Рекомендуется не применять прокинетики любого типа для лечения ГЭРБ, если нет объективных признаков гастропареза (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 15. Не рекомендуется принимать сукральфат для терапии ГЭРБ, за исключением периода беременности (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 16. Предлагается лечение ИПП по требованию или периодическая терапия для контроля симптомов изжоги у больных с ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG), опубликованные в 2022 г., содержат целый ряд важных положений,

которые будут полезны практическим врачам. Вместе с тем следует обратить внимание на два аспекта. Во-первых, мы живем и работаем на территории Российской Федерации, поэтому рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации являются для нас главным документом, определяющим тактику ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)⁷.

Во-вторых, стоимость эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного тракта в Западной Европе и Северной Америке колеблется и составляет примерно 1000 долларов, то есть это довольно дорогая процедура в указанных регионах. Клинико-эпидемиологическая ситуация в России очень существенно отличается от таковой в западных странах. У нас определяются значительно более высокая заболеваемость раком желудка и распространенность инфекции *Helicobacter pylori*, которая, в свою очередь, ассоциирована с частотой язвенной болезни [32, 33]. Поэтому идея широкого использования ИПП без эндоскопии в нашей стране является весьма спорной. Следует понимать, что уже имеющиеся сигнальные симптомы, как правило, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии органического заболевания. Поэтому в России предпочтительнее тактика ранней эндоскопии у больных с симптомами ГЭРБ и диспепсией.

Еще одно положение АСГ, вызывающее вопросы, — стремление ограничить применение прокинетики для лечения ГЭРБ. Возможно, это объясняется тем, что в настоящее время проводится ряд клинических исследований эффективности новых прокинетики. По всей видимости, здесь нам следует больше доверять в текущей клинической практике рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации.


Скептическое отношение к эзофагиту стадии А по Лос-Анджелесской классификации как к диагнозу, недостаточно подтверждающему ГЭРБ, также выглядит неясным. Можно предполагать, что у этой группы пациентов результаты рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения не показывают наличия выраженного патологического рефлюкса. Очевидно, что у некоторых больных эрозии могут возникать вследствие воспаления в эпителии пищевода при воздействии незначительно измененного рефлюкса. Помимо этого, у нас нет оснований не доверять эффективности современных методов эндоскопии пищевода. Мы перечислили частные замечания, которые не отрицают высокого качества рекомендаций АСГ и их пользы для практических врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1250–61.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014
2. Kahrilas P.J., Boeckstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27(3): 401–14. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.005
3. Yadlapati R., Pandolfino J.E. Personalized approach in the work-up and management of gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020; 30(2): 227–38. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.002
4. Cremonini F., Wise J., Moayyedi P., Talley N.J. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(6): 1226–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41657.x

5. Kahrilas P.J., Hughes N., Howden C.W. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2011; 60(11): 1473–8. DOI: 10.1136/gut.2011.241307
6. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999; 45(2): 172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
7. Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 302–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
8. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., Huo X. et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016; 315(19): 2104–12. DOI: 10.1001/jama.2016.5657
9. Odias E., Schwartz A., Souza R.F., Martin J. et al. New eosinophilic esophagitis concepts call for change in proton pump inhibitor

⁷ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

- management before diagnostic endoscopy. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1217–21.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.003
10. Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A. et al. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2012; 26(12): 3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0
 11. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166(9): 965–71. DOI: 10.1001/archinte.166.9.965
 12. Khoury R.M., Camacho-Lobato L., Katz P.O., Mohiuddin M.A. et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94(8): 2069–73. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01279.x
 13. Allampati S., Lopez R., Thota P.N., Ray M. et al. Use of a positional therapy device significantly improves nocturnal gastroesophageal reflux symptoms. *Dis. Esophagus.* 2017; 30(3): 1–7. DOI: 10.1111/dote.12495
 14. Person E., Rife C., Freeman J., Clark A. et al. A novel sleep positioning device reduces gastroesophageal reflux: a randomized controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(8): 655–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000359
 15. Newberry C., Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11(suppl.12): S1594–601. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.42
 16. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(2): 171–7. DOI: 10.1038/ajg.2013.414
 17. Kohata Y., Fujiwara Y., Watanabe T., Kobayashi M. et al. Long-term benefits of smoking cessation on gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147860. DOI: 10.1371/journal.pone.0147860
 18. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F., Xia H.H. et al. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(26): 4067–77. DOI: 10.3748/wjg.v11.i26.4067
 19. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C. et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2
 20. Hatlebakk J.G., Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31(5): 386–406. DOI: 10.2165/00003088-199631050-00005
 21. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31(9): 1001–11. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04272.x
 22. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(10): 1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
 23. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Furnari M. et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13(4): 437–49. DOI: 10.1080/17512433.2020.1752664
 24. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V. et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2
 25. Talley N.J., Lauritsen K., Tunturi-Hihnala H., Lind T. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 347–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00943.x
 26. Schindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G., Londong W. et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992; 33(8): 1016–9. DOI: 10.1136/gut.33.8.1016
 27. Lind T., Havelund T., Lundell L., Glise H. et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis — a placebo-controlled randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13(7): 907–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x
 28. Pace F., Tonini M., Pallotta S., Molteni P. et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26(2): 195–204. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
 29. Inadomi J.M., Jamal R., Murata G.H., Hoffman R.M. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001; 121(5): 1095–100. DOI: 10.1053/gast.2001.28649
 30. Juul-Hansen P., Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46(4): 398–405. DOI: 10.3109/00365521.2010.537684
 31. Metz D.C., Pilmer B.L., Han C., Perez M.C. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(11): 1953–60. DOI: 10.1038/ajg.2011.220
 32. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V. et al. Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter.* 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x
 33. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V. et al. Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in different Siberian ethnicities. *Helicobacter.* 2017; 22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322 

Поступила / Received: 16.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2022

Об авторах / About the authors

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru



Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.В. Цуканов , А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные данные по диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Рефрактерную ГЭРБ диагностируют при недостаточном ответе на прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) 2 раза в сутки в течение 8 недель и наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Среди возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, характерных для ГЭРБ, можно назвать сохранение патологического рефлюкса, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу, связь симптомов с другими заболеваниями и функциональный характер симптомов. Для диагностики рефрактерной ГЭРБ проводят тщательный анализ симптомов, эзофагогастроскопию с морфологическим исследованием, pH-импедансометрию и манометрию пищевода. Лечение включает модификацию диеты и образа жизни для снижения массы тела у больных с ожирением, оптимизацию назначения ИПП, применение других препаратов и, по показаниям, хирургических методов.

Заключение. Диагностика причин снижения эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, диагностика, лечение.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — поиск и анализ литературных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты диагностики и лечения рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 35–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov , A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022



ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze current data on the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Refractory GERD is diagnosed when there is insufficient response to proton pump inhibitors (PPIs) twice daily for 8 weeks with the presence of pathological gastroesophageal reflux. Possible mechanisms underlying PPI-refractory symptoms characteristic of GERD include persistence of pathological reflux, esophageal hypersensitivity to reflux, association of symptoms with other diseases, and functional nature of symptoms. To diagnose refractory GERD, a thorough analysis of symptoms, esophagogastroscopy with morphological examination, pH-impedancemetry and esophageal manometry are performed. Treatment includes dietary and lifestyle modifications to reduce body weight in obese patients, optimization of PPI prescribing, use of other drugs, and, if indicated, surgery.

Conclusion. Diagnosing the reasons for the decrease in the effectiveness of PPIs in patients with GERD is a complex process that requires the use of modern endoscopic methods with the performance of a morphological study of the esophagus, pH-impedance testing and high-resolution manometry to determine the nature of reflux, the relationship of reflux with symptoms of GERD and the differential diagnosis of various GERD syndromes. The choice of therapy for patients with refractory GERD is determined by the results of the examination and the final diagnosis.

Keywords: refractory gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, diagnosis, treatment.

Contributions: Tsukanov, V.V. — article design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search and analysis of literature data.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 35–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-35-40

 Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@imprn.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее частых заболеваний ЖКТ. В современном метаанализе L.H. Eusebi и соавт., включавшем 102 исследования и 464 984 человека, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составила 13,3% с колебаниями от 10 до 20% [1]. Аналогичная частота еженедельных симптомов ГЭРБ обнаружена в российском мультицентровом исследовании, включавшим 7812 человек [2], и в работах, выполненных в различных регионах Сибири [3, 4]. Лечение этой патологии обычно основано на применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) и альгинатов в качестве дополнительной терапии.

В большинстве случаев ИПП эффективны для облегчения симптомов ГЭРБ [5]. Однако у значительного количества пациентов отсутствует адекватный ответ на терапию ИПП [6]. Это состояние определяется как «рефрактерная ГЭРБ» и представляет собой серьезную проблему для здоровья [7], поскольку влияет на качество жизни больных и потребление ресурсов здравоохранения [8].

В последнее время опубликованы несколько клинических рекомендаций, посвященных этой проблеме. В частности, в 2021 г. вышел Консенсус, разработанный совместно Европейским (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM) и Американским (American Neurogastroenterology and Motility Society, ANMS) обществами нейрогастроэнтерологии и моторики¹. Рефрактерной ГЭРБ также уделяется внимание в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), опубликованных в 2022 г.²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ К ИНГИБИТОРАМ ПРОТОННОЙ ПМПЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

На данный момент нет общепризнанного определения ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПП [9]. R. Yadlapati и K. DeLay описывают рефрактерную ГЭРБ как наличие патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса [10]. Другие авторы считают рефрактерной ГЭРБ сохранение симптомов после 12 недель приема двойной дозы ИПП [11]. В Консенсусе ESNM и ANMS рефрактерными названы симптомы ГЭРБ, частично или полностью сохраняющиеся при приеме стабильной дозы ИПП 2 раза в сутки в течение периода лечения не менее 8 недель у пациентов с предшествующими объективными признаками ГЭРБ³.

Термины «полный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие ответа» были произвольно и плохо определены, а продолжительность симптомов и дозировка ИПП различались в разных исследованиях [12]. Кроме того, ИПП по-разному действуют на разные симптомы. На изжогу они влияют чаще, чем на регургитацию или внепищеводные симптомы. Таким образом, клинически полезно разделять рефрактерную изжогу, регургитацию и внепищеводные симптомы, когда речь идет о характеристике рефрактерных пациентов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В Консенсусе ACG выделены 5 возможных механизмов, лежащих в основе рефрактерных к терапии ИПП симптомов, предположительно связанных с ГЭРБ⁴:

- 1) сохранение патологического рефлюкса, несмотря на терапию ИПП;
- 2) гиперчувствительность к рефлюксу — состояние, при котором ИПП нормализуют воздействие кислоты на пищевод, но «физиологические» эпизоды рефлюкса (кислого или не кислого) продолжают вызывать симптомы ГЭРБ;
- 3) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны другими заболеваниями пищевода (например, эозинофильным эзофагитом и ахалазией кардии);
- 4) симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны неэзофагеальными патологиями (например, гастропарезом, руминацией и сердечно-сосудистыми заболеваниями);
- 5) симптомы носят функциональный характер (т. е. не связаны с ГЭРБ или другими идентифицируемыми гистопатологическими, подвижными или структурными аномалиями).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Существуют работы, в которых показано, что до 40% пациентов, получающих ИПП, жалуются на стойкие симптомы изжоги и регургитации, и это отрицательно сказывается на качестве жизни [10, 12]. Систематический обзор 2010 г. свидетельствует, что стойкие симптомы ГЭРБ присутствовали у 32% пациентов, участвовавших в рандомизированных исследованиях терапии ГЭРБ на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи [12].

Большое исследование американских авторов, опубликованное в 2020 г., включало 71 812 человек, 30,9% из которых имели еженедельные симптомы ГЭРБ. Среди 3229 больных, ежедневно принимавших ИПП, у 54,1% сохранялись персистирующие симптомы ГЭРБ. С рефрактерной ГЭРБ были ассоциированы женский пол, латиноамериканское происхождение, наличие синдрома раздраженного кишечника или болезни Крона [13].

СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Оценка ГЭРБ должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и физического осмотра. Это позволит клиницисту определить вероятность того, что ГЭРБ вызывает неприятные симптомы, и может дать ключ к пониманию причин рефрактерности симптомов.

Эндоскопия

Диагностическая эндоскопия рекомендуется после прекращения приема ИПП в течение 2–4 недель у пациентов без ответа классических симптомов ГЭРБ на 8-недельное эмпирическое лечение ИПП⁵. Важными результатами эндоскопии могут быть отсутствие изменений в пищеводе, наличие типичных синдромов ГЭРБ (эзофагита, пищевода Барретта), определение вероятного эозинофильного эзофагита.

¹ Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 33(4): e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

² Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

³ Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J. et al. ESNM/ANMS consensus paper...

⁴ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

⁵ Там же.

Эозинофильный эзофагит наблюдался у 1–8% пациентов с рефрактерной ГЭРБ [14]. Временное прекращение приема ИПП перед эндоскопией у этих больных способно выявить гистологические признаки эозинофильного эзофагита, которые могут отсутствовать во время приема ИПП. Кроме того, у пациентов с рефрактерной ГЭРБ низка вероятность обнаружения рефлюкс-эзофагита, если ИПП не отменить до эндоскопии [5].

рН-импедансометрия

Британское общество гастроэнтерологов в рекомендациях, опубликованных в 2019 г., утверждает, что рН-импедансометрия необходима для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией; для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом; у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксному хирургическому вмешательству⁶.

ACG в рекомендациях 2022 г. предлагает проводить рН-импеданс-мониторинг пищевода у больных с рефрактерными симптомами ГЭРБ вне лечения ИПП, если диагноз ГЭРБ не был установлен предыдущим исследованием рН-мониторинга. ACG полагает, что у пациентов с рефрактерными симптомами ГЭРБ импеданс-рН-мониторинг пищевода следует осуществлять на фоне приема ИПП, если у них ранее был установлен диагноз ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности)⁷.

В Лионском Консенсусе приводятся данные, позволяющие оценить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса. К объективным показателям наличия этой патологии относятся выраженный эзофагит, длинный сегмент пищевода Барретта, пептическая стриктура пищевода и общее время рН в пищеводе ниже 4 более 6%.

Во время рН-импедансометрии рекомендуется также определять индекс симптомов, который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. Индекс симптомов выше 50% обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса.

Другим важным показателем является вероятность ассоциации симптомов, которая подтверждает, что связь между симптомом и эпизодами рефлюкса не случайна. Значение выше 95% указывает на объективность связи⁸.

Сейчас принято считать, что рефлюкс нечасто является причиной рефрактерных симптомов ГЭРБ, что свидетельствует о целесообразности индивидуального подхода с использованием импеданс-рН-мониторинга для выбора правильной тактики лечения [15, 16].

Важна и дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а при эндоскопическом исследовании пищевода с биопсией не определяются патологические изменения (эрозии, язвы, метаплазия, стриктуры). По результатам рН-импедансометрии, для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ.

Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе

и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза НЭРБ достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%; рис. 1) [17].

Пищеводная манометрия

Одной из главных задач при обследовании больных с рефрактерной ГЭРБ является исключение ахалазии при помощи манометрии высокого разрешения. В исследованиях пациентов с рефрактерной ГЭРБ у 1–3% обнаруживается ахалазия при проведении манометрии [16, 18]. Больные с аперистальтикой пищевода выявляются примерно при 3% манометрических тестов, проводимых для оценки ГЭРБ [18].

ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Больным с ГЭРБ показаны модификация диеты и образа жизни для снижения массы тела и подъем головного конца кровати [19]. Дыхательная гимнастика способствует тренировке диафрагмы и может улучшать клиническое течение ГЭРБ [20].

Оптимизация терапии ИПП включает в себя проверку соблюдения режима лечения, подтверждение того, что ИПП принимается за 30–60 минут до первого приема пищи при ежедневном приеме и перед утренним и вечерним приемом пищи при приеме дважды в день [21].

Анализ данных рандомизированных исследований показал, что прием ИПП 2 раза в день превосходит терапию двойной дозой ИПП 1 раз в день в поддержании рН желудка выше 4 в течение 24-часового мониторинга [22].

Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, неэрозивной рефлюксной болезни и гиперчувствительности к рефлюксу [17]
Fig. 1. Algorithm of differential diagnostics of functional heartburn, NERD and reflux hypersensitivity [17]



⁶ Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Gut. 2019; 68(10): 1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

⁷ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline...

⁸ Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67(7): 1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

В рандомизированных клинических испытаниях авторы определяли pH у больных, получавших ИПП один раз в день. В одном исследовании пациенты с хорошим контролем симптомов ежедневно принимали ИПП в течение 84% дней, а участники с плохим контролем симптомов — только 55% дней [23], аналогичные результаты получены и в других работах [24]. В недавнем рандомизированном многоцентровом исследовании ветеранов с изжогой, рефрактерной к лечению ИПП, у 42 (11,5%) из 366 участников наблюдалось уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ на $\geq 50\%$ при оптимизированном применении омепразола, принимаемого за 30 минут до завтрака и ужина [16]. Другое исследование пациентов с НЭРБ и типичными симптомами ГЭРБ, несмотря на использование ИПП, показало, что 35% участников реагировали на ежедневный прием эзомепразола при правильном дозировании [25]. В одной из работ сравнивали эффекты оптимизации ежедневного приема омепразола и произвольного дозирования и зафиксировали облегчение симптомов и улучшение показателей качества жизни при ГЭРБ у тех, кто проходил обучение правильному ежедневному дозированию ИПП [26]. Некоторые исследования продемонстрировали, что удвоение дозы ИПП или прием 2 раза в день может помочь при стойких типичных симптомах ГЭРБ, равно как и переход на другой ИПП [27, 28]. Независимо от дозы у небольшого, но клинически значимого числа пациентов будет наблюдаться снижение выраженности симптомов при простом и недорогом вмешательстве по оптимизации терапии ИПП.

Некоторые исследования показывают, что дополнительные назначения альгината совместно с ИПП могут улучшать контроль над симптомами у больных с рефрактерной ГЭРБ [29]. Российский опыт подтверждает эту точку зрения [30, 31]

В пятилетнем проспективном исследовании мы показали, что комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП, при лечении эзофагита и пищевода Барретта [32]. Предположительно данный эффект достигается за счет протективного влияния урсодезоксихолевой кислоты на эпителий пищевода, она защищает его от агрессивного действия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Для этой же цели возможно применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, эффективность которого продемонстрирована в отечественном плацебо-контролируемом исследовании у больных НЭРБ [33] и верифицирована в других российских работах [34].

Для снижения гиперчувствительности пищевода рационально назначать нейромодуляторы, среди которых выделяются трициклические антидепрессанты [35]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации детально описывают этапность диагностических и лечебных процедур у больных с ГЭРБ и находятся в контексте вышеизложенных взглядов⁹.

В настоящее время для лечения больных с рефрактерной ГЭРБ широко используются хирургические методы. Лапароскопическая фундопликация нередко позволяет получить лучшие результаты, чем терапевтические методы [16, 36]. В последние годы в США активно применяется

Рис. 2. Подход к ведению пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [15]

Fig. 2. Management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease [15]



для лечения ГЭРБ магнитная сфинктерная аугментация [37]. На рисунке 2 приведен современный алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [15].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика причин снижения эффективности ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является сложным процессом, который требует применения современных эндоскопических методов с выполнением морфологического исследования пищевода, pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения для определения характера рефлюкса, связи рефлюкса с симптомами ГЭРБ и дифференциальной диагностики различных синдромов ГЭРБ. Выбор терапии пациентов с рефрактерной ГЭРБ определяется результатами обследования и заключительным диагнозом.

⁹ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eusebi L.H., Ratnakumar R., Yuan Y., Soleymani-Dodaran M. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67(3): 430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011; 83(1): 45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V. et al. Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011; 83(1): 45–50. (in Russian)]
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(4): 21–30. [Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V. et al. Uninvestigated dyspepsia and heartburn overlap syndrome at industrial hub of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(4): 21–30. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30
- Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С., Буторин Н.Н. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19(3): 38–41. [Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S., Butorin N.N. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* and GERD in mongoloids and caucasians of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; 19(3): 38–41. (in Russian)]
- Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 302–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
- Kahrilas P.J., Boeckstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(3): 401–14. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.005
- Dellon E.S., Shaheen N.J. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): 7–13.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.016
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 254–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
- Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., Lambiase C. et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: a management update. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061
- Yadlapati R., DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med. Clin. North Am*. 2019; 103(1): 15–27. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.002
- Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897
- El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010; 32(6): 720–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
- Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1250–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014
- Anis K., Chandnani A., Ahmed M.U., Shaukat F. Retrospective analysis of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus*. 2019; 11(7): e5252. DOI: 10.7759/cureus.5252
- Spechler S.J. Refractory gastroesophageal reflux disease and functional heartburn. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am*. 2020; 30(2): 343–59. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003
- Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R. et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381(16): 1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424.
- Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
- Chan W.W., Haroian L.R., Gyawali C.P. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg. Endosc*. 2011; 25(9): 2943–9. DOI: 10.1007/s00464-011-1646-9
- De Groot N.L., Burgerhart J.S., Van De Meeberg P.C., de Vries D.R. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 30(11–12): 1091–102. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x
- Eherer A.J., Netolitzky F., Högenauer C., Puschnig G. et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107(3): 372–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.420
- Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998; 12(12): 1235–40. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x
- Graham D.Y., Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16(6): 800–8.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.033
- Dickman R., Boaz M., Aizic S., Beniashvili Z. et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2011; 17(4): 387–94. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.387
- Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141(3): 640–7. DOI: 10.1164/ajrccm/141.3.640
- Ribolsi M., Cicala M., Zentilin P., Neri M. et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2018; 48(10): 1074–81. DOI: 10.1111/apt.14986
- Waghray A., Waghray N., Perzynski A.T., Votruba M. et al. Optimal omeprazole dosing and symptom control: a randomized controlled trial (OSCAR Trial). *Dig. Dis. Sci*. 2019; 64(1): 158–66. DOI: 10.1007/s10620-018-5235-9
- Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 4(1): 50–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8
- Fass R., Murthy U., Hayden C.W., Malagon I.B. et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000; 14(12): 1595–603. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x
- Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus*. 2012; 25(5): 373–80. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 46–58. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Efficacy of alginate-antacid medication in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(5): 46–58. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58
- Онучина Е.В., Брикова С.И., Цуканов В.В. Использование препарата Гевискон для купирования симптоматики пищеводных, внепищеводных синдромов и функциональной диспепсии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 10: 80–6. [Onuchina E.V., Brikova S.I., Tsukanov V.V. The use of Gaviscon for the relief of symptoms of esophageal, extraesophageal

- syndromes and functional dyspepsia in elderly and senile patients with GERD. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2010; (10): 80–6. (in Russian)]*
32. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. Фарматека. 2015; 2: 62–5. [Cukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasjutin A.V. et al. Clinical experience with long-term treatment of patients with Barrett's esophagus. Farmateka. 2015; 2: 62–5. (in Russian)]
 33. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(18): 16–22. [Embutniyek Y.V., Valitova E.R., Bordin D.S. The new approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease: the protection of the esophageal mucosa. Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(18): 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22
 34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. Терапевтический архив. 2019; 91(8): 4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. Therapeutic Archive. 2019; 91(8): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
 35. Forcelini C.M., Tomiozzo J.C. Jr, Farré R., Van Oudenhove L. et al. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. Neurogastroenterol. Motil. 2014; 26(2): 187–95. DOI: 10.1111/nmo.12251
 36. Moore M., Afaneh C., Benhuri D., Antonacci C. et al. Gastroesophageal reflux disease: a review of surgical decision making. World J. Gastrointest. Surg. 2016; 8(1): 77–83. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.77
 37. Buckley F.P., Bell R.C.W., Freeman K., Doggett S. et al. Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias undergoing LINX magnetic sphincter augmentation. Surg. Endosc. 2018; 32(4): 1762–8. DOI: 10.1007/s00464-017-5859-4 

Поступила / Received: 04.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2022

Об авторах / About the authors

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве)

Т.В. Аснер¹, А.Н. Калягин^{1, 2}✉, Е.Р. Киселёва², Г.М. Синькова¹, А.В. Синьков¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клиническое наблюдение спонтанного разрыва пищевода (синдрома Бурхаве).

Основные положения. Особенностью данного наблюдения стало поступление больной в клинику с нарушением сознания, что не позволило выявить классическую триаду признаков этого патологического состояния и выставить диагноз при жизни. В анамнезе у пациентки не было болезней пищевода, неизвестно, злоупотребляла ли она алкоголем. Фиброгастроудоденоскопия не показала достоверные признаки разрыва пищевода. Отсутствие четких клинических симптомов, подробного анамнеза привело к тому, что не была назначена рентгеноскопия пищевода с контрастированием его бариевой взвесью, которая дает наиболее информативные доказательства синдрома Бурхаве.

Заключение. Авторы призывают врачей включать синдром Бурхаве в дифференциальный диагноз у пациентов, которые поступают с доминирующей клиникой нарушения сознания в отсутствие явных лабораторно-инструментальных изменений.

Ключевые слова: синдром Бурхаве, спонтанный разрыв пищевода, поражение пищевода, перфорация пищевода, ожирение, нарушение сознания, клиническое наблюдение, трудный диагноз.

Вклад авторов: Аснер Т.В. — разработка концепции статьи, ведение больной, окончательное утверждение рукописи для публикации; Калягин А.Н. — координация работы коллектива авторов, окончательное редактирование и утверждение рукописи для публикации; Киселёва Е.Р. — сбор и анализ клинико-лабораторных данных больной, написание обзорной части статьи, описание клинических данных и результатов исследований; Синькова Г.М., Синьков А.В. — проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аснер Т.В., Калягин А.Н., Киселёва Е.Р., Синькова Г.М., Синьков А.В. Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве). Доктор.Ру. 2022; 21(6): 41–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-41-44

The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave's Syndrome)

T.V. Asner¹, A.N. Kalyagin^{1, 2}✉, E.R. Kiseleva², G.M. Sinkova¹, A.V. Sinkov¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1 Krasnoe Vosstanie Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

² Regional State Budgetary Institution of Health "Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1"; 118 Baykalskaya Str., Irkutsk, Russian Federation 664046

ABSTRACT

Objective of the Paper: To present a clinical observation of a spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome).

Key points. A feature of this observation was the patient's admission to the clinic in a disturbance of consciousness, which did not allow to identify the classic triad of signs of this pathological condition and make a diagnosis during the patient's life. The patient had no history of diseases of the esophagus, it is not known whether she abused alcohol. Fibrogastrroduodenoscopy did not show reliable signs of rupture of the esophagus. The absence of clear clinical symptoms and a detailed history led to the fact that fluoroscopy of the esophagus with its contrasting barium suspension, which provides the most informative evidence of Boerhaave's syndrome, was not prescribed.

Conclusion. The authors urge physicians to include Boerhaave's syndrome in the differential diagnosis in patients who are admitted with a dominant clinic of impaired consciousness in the absence of obvious laboratory instrumental changes.

Keywords: Boerhaave's syndrome, spontaneous rupture of the esophagus, damage to the esophagus, oesophageal perforation, obesity, violation of consciousness, clinical observation, difficult diagnosis.

Contributions: Asner, T.V. — the paper conception, case management, the final approval of the manuscript for publication; Kalyagin, A.N. — coordinating the work of a team of authors, the final editing and approval of the manuscript for publication; Kiseleva, E.R. — collection and an analysis of clinical and laboratory data, writing of the review, clinical data and results of investigations; Sinkova, G.M., Sinkov, A.V. — checking critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Asner T.V., Kalyagin A.N., Kiseleva E.R., Sinkova G.M., Sinkov A.V. The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave's Syndrome). Doctor.Ru. 2022; 21(6): 41–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-41-44

✉ Калягин Алексей Николаевич / Kalyagin, A.N. — E-mail: akalagin@mail.ru



ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что болезни пищевода в настоящее время диагностировать довольно просто, так как исследование с помощью ФГДС доступно всем медицинским организациям, нозологическая идентификация некоторых заболеваний до сих пор вызывает определенные трудности. К числу таких сложно диагностируемых заболеваний относится спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве, Boerhaave's syndrome) [1].

Впервые данный синдром описан голландским врачом Германом Бурхаве в 1724 г., в честь которого он и получил свое эпонимическое название. Кроме того, данная патология имеет другие названия — барогенетическая травма пищевода, спонтанный разрыв пищевода, банкетный пищевод. Она встречается в 3,1 случая на 1 млн населения в год, преимущественно у мужчин средней возрастной группы. Смертность при синдроме Бурхаве достигает 40% [2].

Считается, что разрыв пищевода происходит в результате функциональных нарушений в рвотном центре, которые могут возникать при употреблении алкоголя. Дискоординация в работе привратника и верхнего пищеводного сфинктера обусловлена, вероятно, опьянением. При спазмированном привратнике рвотные массы не могут выбраться наружу, так как верхний пищеводный сфинктер закрыт. Значительное повышение внутрипищеводного давления приводит к разрыву его стенки [3].

Чаще разрыв пищевода возникает у людей с заболеваниями пищевода — гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, лекарственным эзофагитом, ВИЧ-ассоциированным поражением пищевода, реже — у здоровых лиц. Как правило, страдают мужчины, злоупотребляющие алкоголем, привыкшие переедать, отсюда и название заболевания «банкетный пищевод». Изредка упоминаются как причина разрыва пищевода физические сверхнагрузки — занятия тяжелой атлетикой [4, 5].

Большинство авторов, описывающих этот синдром, указывают, что клиническая картина при разрыве пищевода, как правило, типична. Это характерная триада Маклера: рвота, подкожная эмфизема в шейно-грудной области, боль в грудной клетке [3, 4]. Подобная клиническая картина напоминает инфаркт миокарда. Нередко к типичной триаде присоединяются явления шока. Разрывы локализуются в основном в левой боковой области и редко сопровождаются массивным кровотечением [3].

Через сутки после разрыва формируется гидроторакс или гидропневмоторакс, иногда — транслокация средостения, которые определяются при стандартном рентгенологическом исследовании и/или мультиспиральной КТ (МСКТ). Больше всего информации можно получить при рентгеноскопии пищевода: в России — с бариевым контрастом, а за рубежом — с водорастворимым контрастом натрия амидотризоатом [1, 6].

Основные методы лечения — оперативное вмешательство, при котором ушивается дефект пищевода, при необходимости производится его резекция [7], а также современные эндоскопические методики, в частности вакуумно-аспирационная терапия [8] и использование гемостатических клипс [1]. Хорошие результаты достигаются, если операция производится в первые сутки. В этом случае выживаемость составляет 75% [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное наблюдение не распознанного прижизненно синдрома Бурхаве.

Больная С., 22 лет, поступила в ОГБУЗ «Иркутская государственная клиническая больница № 1» по линии скорой медицинской помощи. При поступлении общее состояние расценено как тяжелое, пациентка находилась в состоянии сопора. На вопросы не отвечала, с трудом произносила отдельные нечленораздельные звуки. Со слов сопровождающих родственников, накануне вечером была здорова, примерно через сутки найдена в бессознательном состоянии.

Из анамнеза установлено, что больная страдала СД 2 типа, АГ. При объективном осмотре выявлено ожирение, лимфоузлы не пальпировались. Костно-мышечная система развития удовлетворительно. При аускультации легких определялось ослабленное везикулярное дыхание, при аускультации сердца — глухие тоны с частотой 100/мин, АД не определялось. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон, кал на перчатке коричневого цвета.

Предварительный диагноз: *Гипотония неясного генеза.* Назначено обследование, пациентка госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии, начата инфузионная терапия.

Через 20 мин больная осмотрена врачом-неврологом. На губах в области рта у нее обнаружены следы застывшей крови. После осмотра высказана мысль о возможном судорожном приступе, врач-невролог определил АД 110/70 мм рт. ст. К назначенному обследованию добавлена рекомендация провести МСКТ головного мозга.

Еще через 20 мин пациентку осмотрел хирург, который не выявил признаки желудочно-кишечного кровотечения, так как, по данным ФГДС и ректального обследования (кал на перчатке был коричневого цвета), патология отсутствовала. Сделан вывод, что тяжесть состояния обусловлена неврологической симптоматикой, электролитными нарушениями. Заключение: «клинических данных за желудочно-кишечное кровотечение нет, больше данных за отравление суррогатами алкоголя». Рекомендовано продолжить интенсивную терапию.

В анализе крови признаков анемии не было (уровень гемоглобина — 122 г/л), СОЭ увеличена, в остальном без патологии.

Заключение по результатам ФГДС: «пищевод свободно проходим, перистальтирует, слизистая не изменена. Кардия в 40 см от резцов, перистальтирует, смыкается, свободно проходима, поверхностный гастрит, выраженный бульбит».

При УЗИ органов брюшной полости найдены диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железе.

Стандартная рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. В легких очаговых и инфильтративных теней нет, корни не расширены. Тень сердца не расширена. Синусы свободные.

Пациентку осмотрел врач-терапевт. Жалобы и анамнез выяснить не удалось: состояние сопора, иногда пыталась открыть глаза. АД оставалось стабильным — 115/70 мм рт. ст., пульс — 96/мин.

При объективном исследовании со стороны внутренних органов патология не обнаружена. Продолжена инфузионная терапия — введено 1500 мл, выделено 1800 мл. Больная продолжала наблюдаться с диагнозом гипотонии неуточненного генеза.

Осмотр врача-акушера-гинеколога острую гинекологическую патологию не показал. Проведенная МСКТ головного мозга очаговую патологию головного мозга не выявила.

При повторном осмотре невролог поставил диагноз: *Энцефалопатия неясного генеза. Кома I.*

У пациентки была гипергликемия: в 8 ч утра — 14,3 ммоль/л, в 12 ч — 10,9 ммоль/л, в 18 ч — 11,4 ммоль/л. При повторных исследованиях гипергликемия подтверждена. В моче определялся ацетон.

Больная осмотрена врачом-эндокринологом, который выставил диагноз: *СД 2 типа (индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина < 6,5%). Кетоз. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 ст. (ИМТ > 40 кг/м²).* Назначены инсулинотерапия с использованием инфузомата под контролем уровня гликемии, коррекция электролитов.

На 3-й день, несмотря на проводимую терапию, состояние драматически ухудшалось и оставалось крайне тяжелым, АД вновь снизилось до 105/68 мм рт. ст., нарастали тахикардия, отек головного мозга, больная была без сознания. Ситуация расценена как обусловленная неврологическим дефицитом, нарушением водно-электролитного баланса (в анализе крови — снижение уровней калия и натрия) и метаболизма, эндотоксикозом.

Больную осмотрел врач-токсиколог и с учетом отсутствия данных о социальной активности в течение суток сделал заключение: «Нельзя исключить суицидальную попытку, связанную с приемом лекарственных препаратов». Рекомендованы токсикологический скрининг и детоксикация. После консультации специалиста-эфферентолога решено воздержаться от проведения плазмафереза в связи с высоким риском кровотечений.

В палате интенсивной терапии продолжена симптоматическая терапия антибактериальными препаратами, коррекция электролитных нарушений, гипергликемии, профилактическое применение антикоагулянтов.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: кома II сохранялась, на 5-й день ее перевели на ИВЛ, нарастала тахикардия (до 94 в мин), АД уменьшилось до 103/52–94/46 мм рт. ст.

На 10-й день пребывания в стационаре повторно проведена стандартная рентгенография органов грудной клетки, которая показала отрицательную динамику: «с обеих сторон в прикорневых зонах интенсивное затемнение, на фоне которого корни не прослеживаются, инфильтрированы. В правой плевральной полости небольшое количество свободной жидкости. Тень сердца не расширена». Заключение: «отек легких, малый гидроторакс справа. Не исключается ТЭЛА».

В этот же день на фоне интенсивной терапии, ИВЛ и вазопрессорной поддержки на прикроватном мониторе зафиксированы остановка сердечной деятельности, отсутствие пульса на общей сонной артерии. АД не определялось. Реанимационные мероприятия начаты немедленно. В течение 30 мин сердечно-легочной реанимации эффекта не было. При наличии физических признаков и по монитору констатирована биологическая смерть больной.

Выставлен нижеследующий посмертный клинический диагноз. Основной: *Острая энцефалопатия с прогредиентным течением [вероятно, токсическая (отравление неизвестным веществом) и дисметаболическая].* Фоновый: *СД 2 типа (индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина < 6,5%). Кетоз. Осложнения: Электролитные нарушения. Отек головного мозга. Отек диска зрительного нерва. Кома II. Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ.*

С учетом подозрения в отношении отравления тело направили на судебно-медицинское исследование. Судебно-медицинский диагноз: Основной: *Синдром Бурхава: наличие*

трех продольных щелевидных разрывов задней стенки пищевода на границе верхней и средней трети, в краях дефектов и в толще стенки наличие протяженных кровоизлияний из эритроцитов различной степени контурованности с неравномерными скоплениями полиморфноклеточных элементов и сегментоядерных лейкоцитов, пролиферацией сосудистого эндотелия и фибробластов с тяжистыми их разрастаниями в строме мышечного слоя. Осложнения: Обильная кровопотеря. Отек головного мозга (в мягкой мозговой оболочке значительно выражен отек, разволокнение, рыхлые скопления немногочисленных полиморфноклеточных элементов, эритроцитов, нейтроциты набухшие, многие с гипохромными ядрами, расположенными эксцентрично, с базофильной слабозернистой цитоплазмой); наличие клеток-теней, отек зрительного нерва. Отек легких с геморрагическим компонентом; очаги дистрофических изменений, фрагментации в миокарде; полиорганный недостаток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность представленного клинического наблюдения заключается прежде всего в том, что больную доставили в состоянии сопора и собрать полно анамнез оказалось невозможно, родственники пациентки проживали отдельно и также не имели сведений о начале болезни. Нельзя было и проследить описываемую в литературе характерную триаду Маклера. Подкожная эмфизема при поступлении отсутствовала, о жалобах на боли в грудной клетке не было известно. Родственники не указали на найденные следы рвотных масс.

Большое значение имеет то, что с момента начала заболевания прошло около суток. Как известно из литературы [7], оперативное вмешательство наиболее эффективно именно в течение первых суток болезни.

В анамнезе жизни у пациентки не было болезней пищевода, неизвестно, злоупотребляла ли она алкоголем, практически все описываемые в литературе случаи заболевания наблюдались у мужчин.

Исследования общего анализа крови (нормальные показатели красной крови), отсутствие признаков мелены при поступлении не позволяли заподозрить кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

Проведенная рентгенография органов грудной клетки не выявила левосторонний гидроторакс, пневмомедиастинум, пневмоторакс, как это описывается в литературе [9–11]. ФГДС не показала достоверные признаки разрыва пищевода. При проведении ее у пациентки, не имея анамнестических данных, невозможно было даже заподозрить его.

Таким образом, отсутствие четких клинических симптомов, подробного анамнеза привело к тому, что не была назначена рентгеноскопия пищевода с контрастированием его бариевой взвесью, которая дает наиболее информативные доказательства синдрома Бурхава. С другой стороны, больная страдала выраженным ожирением, и предположить наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни было возможно. Однако не каждая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приводит к разрыву пищевода.


Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, основным проявлением клинической картины стала нарастающая симптоматика, обусловленная эндотоксикозом, что при отсутствии характерного анамнеза наводило на мысль о возможном отравлении, предположительно суррогатами алкоголя. Проводить детоксикационную терапию в полном объеме было затруднительно из-за тяжести состояния пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость включения синдрома Бурхава в дифферен-

циальный диагноз у пациентов, которые поступают с доминирующей клиникой нарушения сознания в отсутствие явных лабораторно-инструментальных изменений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Matsuura N., Saitou K. Boerhaave's syndrome. *Intern. Med.* 2022; 61(2): 265–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.7807-21
- Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Иванов Ю.В. и др. Синдром Бурхава: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клиническая практика.* 2018; 9(1): 63–70. [Andreychenko S.A., Vyichinin M.V., Klypa T.V., Ivanov Yu.V. et al. Boerhaave's syndrome: case report and review. *Journal of Clinical Practice.* 2018; 9(1): 63–70. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract09163-70
- Таинкин А.А., Богданова Т.М. Синдром Бурхава (описание клинического случая). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12(1): 61–6. [Tainkin A.A., Bogdanova T.M. Boerhaave's syndrome (case report). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016; 12(1): 61–6 (in Russian)]
- Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Полякевич А.С., Пешкова И.В. Диагностика и лечение синдрома Бурхава. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015; 174(4): 73–6. [Chikinev Yu. V., Drobyazgin E.A., Polyakovich A.S., Peshkova I.V. Diagnostics and treatment of Boerhaave's syndrome. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174(4): 73–6. (in Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-4-73-76
- Haba Y., Yano S., Akizuki H., Hashimoto T. et al. Boerhaave syndrome due to excessive alcohol consumption: two case reports. *Int. J. Emerg. Med.* 2020; 13(1): 56. DOI: 10.1186/s12245-020-00318-5
- Yan X.L., Jing L., Guo L.J., Huo Y.K. et al. Surgical management of Boerhaave's syndrome with early and delayed diagnosis in adults: a retrospective study of 88 patients. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020; 112(9): 669–74. DOI: 10.17235/reed.2020.6746/2019
- Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Крушельницкий В.С., Беспечный М.В. и др. Методы лечения синдрома Бурхава на современном этапе (обзор литературы). *Научный вестник здравоохранения Кубани.* 2021; 1: 7–15. [Gabriel S.A., Dynko V.Yu., Krushelnitsky V.S., Bespechny M.V. et al. Methods of modern treatment of Boerhaave syndrome (literature review). *Nauchnyy Vestnik Zdravookhraneniya Kubani.* 2021; 1: 7–15. (in Russian)]
- Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н., Цыбикдоржиев Б.Д., Султумов Т.В. и др. Первый опыт применения эндоскопической вакуумно-аспирационной терапии в лечении спонтанного разрыва пищевода (синдром Бурхава). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017; 2(1): 136–40. [Rinchinov V.B., Plekhanov A.N., Tsbikdorzhiev B.D., Sultumov T.V. et al. First experience of using endoscopic vacuum-assisted and aspiration therapy in the treatment of spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017; 2(1): 136–40. (in Russian)]. DOI: 10.12737/article_5955e6b6c99c01.60168585
- Aiofī A., Micheletto G., Guerrazzi G., Bonitta G. et al. Minimally invasive surgical management of Boerhaave's syndrome: a narrative literature review. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12(8): 4411–17. DOI: 10.21037/jtd-20-1020
- Sheshala K., Kumar G.N., Misra K.C., Hemanth C. et al. Bee sting to Boerhaave's syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021; 25(3): 346–8. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23770
- Truyens M., Hufkens E., Van Geluwe B., Vergauwe P. et al. Boerhaave's syndrome: successful conservative treatment in two patients. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2020; 83(4): 654–6. 

Поступила / Received: 05.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.09.2022

Об авторах / About the authors

Аснер Татьяна Викторовна / Asner, T.V. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6430-5883. <https://orcid.org/0000-0002-9202-424X>. E-mail: a1951t@yandex.ru

Калягин Алексей Николаевич / Kalyagin, A.N. — д. м. н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; врач-кардиолог кардиологического отделения ОГБУЗ «ИГКБ № 1». 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6737-0285. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>. E-mail: akalagin@mail.ru

Киселёва Елизавета Радионовна / Kiseleva, E.R. — врач-кардиолог кардиологического отделения ОГБУЗ «ИГКБ № 1». 664046, Россия, г. Иркутск, Байкальская ул., д. 118. <https://orcid.org/0000-0002-5587-5344>. E-mail: zizabetka2510@mail.ru

Синькова Галина Михайловна / Sinkova, G.M. — д. м. н., заместитель министра здравоохранения Иркутской области, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6584-6917. <https://orcid.org/0000-0001-6440-1485>. E-mail: gsink2014@outlook.com

Синьков Андрей Владимирович / Sinkov, A.V. — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6264-8513. <https://orcid.org/0000-0002-7242-9346>. E-mail: asinkov@gmail.com

MALT-лимфома желудка у пациентки с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

Г.С. Джулай, Т.Е. Джулай ✉

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: проанализировать особенности развития и течения MALT-лимфомы желудка у пациентки с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*.

Основные положения. Регресс MALT-лимфомы желудка, выявленной у пациентки 68 лет на стадии IE2, достигнут с помощью комбинации 6 курсов иммунохимиотерапии по протоколу R-B (ритуксимаб и бендамустин) и эрадикации *H. pylori*.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует наличие этиологической связи MALT-лимфомы желудка с персистенцией инфекции *H. pylori* в верхних отделах пищеварительного тракта, а также положительный эффект иммунохимиотерапии и настойчивой эрадикационной терапии, способствовавших регрессу самой MALT-лимфомы желудка и поражения интраабдоминальных лимфоузлов.

Ключевые слова: MALT-лимфома желудка, регрессивное течение, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, иммунохимиотерапия.

Вклад авторов: Джулай Г.С. — обследование и лечение пациентки, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи к публикации; Джулай Т.Е. — отбор и обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Джулай Г.С., Джулай Т.Е. MALT-лимфома желудка у пациентки с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 45–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-45-48

Gastric MALT Lymphoma in a Patient with Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori*

G.S. Dzhulay, T.E. Dzhulay ✉

Tver State Medical University; 4 Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100

ABSTRACT

Objective of the Paper: To analyze the development and course of gastric MALT-lymphoma in a patient with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*.

Key points. Regression of gastric MALT-lymphoma, diagnosed in a 68-year-old patient at stage IE2, was achieved by a combination of 6 courses of immunochemotherapy according to the R-B protocol (rituximab and bendamustine) and *H. pylori* eradication.

Conclusion. Clinical observation demonstrates the etiological relationship between gastric MALT-lymphoma and the *H. pylori* infection in the upper digestive tract, as well as the positive effect of immunochemotherapy and persistent eradication therapy, which contributed to the regression of gastric MALT-lymphoma itself and affected intra-abdominal lymph nodes.

Keywords: gastric MALT-lymphoma, regressive course, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, immunochemotherapy.

Contributions: Dzhulay, G.S. — examination and treatment of the patient, collection of clinical material, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Dzhulay, T.E. — selection and review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Dzhulay G.S., Dzhulay T.E. Gastric MALT Lymphoma in a Patient with Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori*. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 45–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-45-48

ВВЕДЕНИЕ

Онконастороженность при лечении пациентов среднего и старшего возраста с разнообразными диспепсическими расстройствами никогда не является избыточной в связи с высокой частотой в популяции рака желудка и выявляемых неходжкинских лимфом, в первую очередь экстранодальных. Наибольший интерес представляет рост заболеваемости MALT-лимфомами, развитие которых напрямую связывают с персистирующей инфекцией *Helicobacter pylori* [1, 2].

Несмотря на накопленный большой опыт в изучении данной нозологической формы, ее диагностика и лечение остаются несовершенными, в том числе вследствие недостаточного освещения этой проблемы в научной литературе. Клинические наблюдения показывают, что MALT-лимфомы имеют в целом благоприятный прогноз, поскольку долго остаются локальными, а современные методы полихимиотерапии и лучевой терапии позволяют добиться 5-летней безрецидивной выживаемости в 90% случаев [3–5].

✉ Джулай Татьяна Евгеньевна / Dzhulay, T.E. — E-mail: tdzhulay@mail.ru



Специализированная лимфоидная ткань, функционально связанная с эпителиальными клетками, является естественной составляющей частью слизистой оболочки желудка, для ее обозначения используется англоязычный термин MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Лимфомы желудка развиваются в основном из В-клеток, очень редко — из Т-клеток. Лимфома маргинальной зоны, обычно называемая MALT-лимфомой, — неоплазия низкой степени дифференцировки, представляющая собой лимфоидный инфильтрат, состоящий из мелкоклеточных лимфоцитов, поражающих железы желудка, в результате чего образуется «лимфоэпителиальная язва» [5, 6].

MALT-лимфома впервые описана P.D. Isaacson в 1980 г., несколько позднее удалось установить ее антигенную зависимость от инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori*. В 1997 г. экстранодальная MALT-лимфома низкой степени злокачественности была включена в REAL-классификацию лимфоидных опухолей как самостоятельный вариант В-клеточной лимфомы маргинальной зоны [7].

MALT-лимфомы составляют 7–8% всех неходжкинских лимфом. Органы ЖКТ являются наиболее распространенной экстранодальной локализацией неходжкинских лимфом, чаще всего они поражают желудок. Распространенность желудочной локализации лимфомы достигает 68–75% от общего числа случаев поражения пищеварительного тракта. MALT-лимфомы развиваются, как правило, у людей в возрасте 50–60 лет, несколько чаще у мужчин, и имеют ряд специфических особенностей [3, 5, 8].

MALT-лимфомы тесно ассоциированы с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В 90% случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, является *H. pylori* [9, 10].

Доказано активное участие в развитии MALT-лимфом микробного фактора *H. pylori*, нередко действующего в сочетании с генетическими аномалиями и дисрегуляторными механизмами. Это диктует необходимость диагностики его присутствия как инициатора патологических изменений слизистой оболочки желудка по типу каскада Correa — от неатрофического хронического гастрита к атрофическому с возникновением опухолевой трансформации эпителиальных и лимфоидных элементов [11, 12].

Растянутое во времени развитие этих процессов обуславливает выявление MALT-лимфом на ранних стадиях только при настороженном динамическом наблюдении с морфологической оценкой состояния слизистой оболочки желудка, либо они являются находкой при инструментальном исследовании [4]. Специфических симптомов MALT-лимфомы желудка не имеют и в разных сочетаниях проявляются дискомфортом в верхних отделах живота, анорексией и снижением массы тела, тошнотой и рвотой, скрытыми кровотечениями [13].

Диагноз обычно устанавливается при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим (гистологическим и иммуногистохимическим) исследованием биопсийного материала. Макроскопически 50% лимфом ЖКТ представляют собой полиповидные образования, несколько реже — язвенные формы, очень небольшая доля приходится на изъязвления на инфильтрированном основании [1, 4]. Нередко лимфомы обнаруживаются как случайные находки при изучении биоптатов пациентов, страдающих эрозивным гастритом и доброкачественными новообразованиями желудка.

Что касается лечения, то доказательство этиологической роли *H. pylori* радикально изменило терапевтические подходы к ведению больных, поскольку эффективная эрадикационная терапия способствует регрессу MALT-лимфомы желудка [5].

Эрадикационная терапия регламентирована как обязательная для всех случаев MALT-лимфомы желудка. Хирургические методы используются только при появлении осложнений, в частности при перфорации массива опухоли и развитии неконтролируемых кровотечений из нее. Пациентам, у которых ремиссия после проведения эрадикационной терапии не достигнута, может быть назначена химиотерапия с использованием ритуксимаба и пероральных алкилирующих препаратов (хлорамбуцила, циклофосфамида) или цитостатиков из группы антагонистов пуринов (кладрибина, флударабина) [9, 10, 13].

Цель статьи: после получения информированного согласия пациентки изучить у нее особенности развития и течения MALT-лимфомы желудка на фоне хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 68 лет, в августе 2020 г. пришла на амбулаторный прием к гастроэнтерологу с жалобами на дискомфорт в эпигастрии для назначения эрадикационной терапии *H. pylori*, рекомендованной онкологами.

В 2016 г. у нее диагностирован *H. pylori*-ассоциированный хронический антральный гастрит, проводилась эрадикационная терапия по тройной схеме (омепразол 40 мг/сут + амоксициллин 2000 мг/сут + кларитромицин 1000 мг/сут в течение 10 суток). В 2018 г. повторная эрадикационная терапия проведена по квадросхеме (пантопразол 80 мг/сут + амоксициллин 2000 мг/сут + левофлоксацин 1000 мг/сут + висмута трикалия дицитрат 480 мг/сут в течение 10 суток) без достижения эффекта. В связи с удовлетворительным самочувствием больная от продолжения программ эрадикации отказалась.

В июле 2019 г. у пациентки во время обследования по программе диспансеризации выявлена железодефицитная анемия средней тяжести (уровень гемоглобина — 83 г/л). Для детализации ее причины проведена ЭГДС (08.07.2019 г.). Обнаружен инфильтративный рост опухолевой ткани с уровня субкардиальной части до средней трети тела желудка. По результатам цитологического исследования определена лимфоидная инфильтрация, а также элементы, подозрительные в отношении аденокарциномы. Гистологическое исследование показало наличие в строме отека и массивной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации.

Для разработки дальнейшей лечебной и диагностической тактики *пациентка К.* была отправлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где 20.08.2019 г. проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител и определена морфоиммуногистохимическая опухолевая ткань, более всего соответствовавшая лимфоме маргинальной зоны (MALT-лимфоме желудка).

В процессе дальнейшего диагностического поиска уточнены детали течения заболевания. ПЭТ/КТ (27.08.2019 г.) показала на серии компьютерных и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм патологическое накопление радиофармацевтического препарата (РФП) (фтордезоксиглюкозы) в неравномерно утолщенных стенках желудка субтотально и в парагастральных лимфоузлах (наиболее крупный между малой кривизной в ее верхних отделах и левой долей печени). В надчревной области, в воротах печени и в portoкавальном промежутке определены единичные лимфоузлы до 1,1 × 0,9 см и 1,4 × 0,7 см. Накопление РФП

зарегистрировано в нисходящем отделе аорты, паренхиме правой доли печени. Другие очаги патологического накопления РФП не найдены.

В протоколе ЭГДС от 06.09.2019 г. отмечено: антральный отдел желудка с очаговой гиперемией. Начиная с нижней трети желудка по передней стенке и малой кривизне с частичным переходом и на большую кривизну имеется опухолевая инфильтрация в виде булавовидно утолщенных рыхлых складок слизистой, также определяются узловые образования полушаровидной формы с эрозией в центре около 2 см в диаметре. Проксимальнее опухоль распространяется на все тело желудка, включая свод. Заключение: смешанная форма лимфомы желудка.

С учетом морфологического варианта (MALT-лимфома) и распространенности основного заболевания (стадия IЕ2; Лугано, 2014) принято решение о назначении специфической терапии, которая была проведена, несмотря на присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Первый курс иммунохимиотерапии начат 13.09.2019 г. по протоколу R-B ритуксимабом и бендамустином. Плановая терапия перенесена относительно удовлетворительно. Больная выписана на межкурсовую промежутки, он прошел без особенностей. Всего до 10.12.2019 г. пациентка прошла 4 курса иммунотерапии.

В протоколе ЭГДС (12.11.2019 г.) отмечена положительная динамика в виде уменьшения инфильтративных изменений слизистой желудка. Признаки гастрита с атрофией слизистой. Дуоденогастральный рефлюкс.

По данным мультиспиральной КТ органов грудной и брюшной полостей (30.12.2019 г.): картина специфического поражения желудка, динамика положительная. Единичные очаги фиброзного генеза в обоих легких, без динамики. Умеренная гепатомегалия.

В январе и феврале 2020 г. проведены еще 2 курса иммунохимиотерапии, после которых отмечена умеренная гипербилирубинемия, наиболее вероятно, ассоциированная с лекарственной гепатопатией.

В протоколе ПЭТ/КТ от 01.03.2020 г. зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения толщины стенок желудка до 16–20 мм (ранее 24–36 мм), улучшения визуализации структур желудочной стенки, значительного снижения уровня метаболической активности ранее выявленных лимфатических узлов (парагастральные не увеличены — до 5 мм по короткой оси, надчревные — до 6 мм, лимфоузлы в воротах печени не увеличены). Во всех группах лимфоузлов отсутствовал метаболизм РФП.

В динамике ЭГДС (11.03.2020 г.): уреазный тест положительный, при цитологическом исследовании *H. pylori* не обнаружен. При гистологическом исследовании (16.03.2020 г.) явные признаки опухолевого роста не выявлены.

По результатам тестирования на присутствие *H. pylori* рекомендовано проведение эрадикационной терапии, которая была отложена в связи с заболеванием пациентки COVID-19 в среднетяжелой форме в апреле 2020 г., когда ей назначили антибактериальную терапию, сначала амбулаторно макролидами (азитромицином по 500 мг в течение 3 суток), затем в инфекционном госпитале цефалоспорином III поколения широкого спектра действия (цефтриаксоном по 2 г однократно в/м в течение 10 суток).

На фоне проводимого лечения развилась антибиотико-ассоциированная диарея, в связи с чем решением гастроэнтеролога эрадикацию отложили до оценки эффекта комбинации азитромицина и цефтриаксона в отношении *H. pylori* и прекращения кишечных расстройств.

В динамике наблюдения выполнена ПЭТ/КТ (12.09.2020 г.): в сравнении с результатами 01.03.2020 г. наблюдались уменьшение толщины стенок желудка, улучшение визуализации их структур, рост уровня метаболической активности РФП в стенке желудка, лимфоузлы без роста метаболизма РФП.

Эндоскопическая картина 05.10.2020 г.: катаральный гастрит. Уреазный тест слабopоложительный в присутствии дуоденогастрального рефлюкса.

Гастробиоптат (08.10.2020 г.): морфологическая картина слабо выраженного хронического воспаления, НР+ (в уреазном тесте).

В динамике 14.03.2021 г.: изотопный дыхательный тест на *H. pylori* отрицательный, в кале методом ПЦР фрагменты ДНК хеликобактерий не обнаруживались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данное клиническое наблюдение, следует подчеркнуть ряд обстоятельств. У пациентки К. подтвердилась этиологическая связь развития MALT-лимфомы желудка с наличием хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита. Течение инфекционного процесса в стенке желудка оказалось резистентным к проведению эрадикационной терапии первой (тройная схема) и второй линией (квадротерапия), что можно расценивать у данной пациентки как пролонгированное действие этиологического фактора развития опухолевого роста [1, 2, 5]. Факт резистентности *H. pylori* к эрадикационной терапии у больных с MALT-лимфомой желудка отмечен в литературе [5].

Положительный результат, подтвержденный двумя методами (отрицательными C¹⁴-дыхательным изотопным тестом и ПЦР-тестом на ДНК *H. pylori* в кале), был достигнут только после трехкратной курсовой антибактериальной терапии, в том числе и назначенной по поводу коронавирусной пневмонии, с включением антибактериального препарата из группы макролидов, используемого также и для эрадикации *H. pylori*.

У нас нет доказательств эффективности азитромицина и цефтриаксона в виде последовательных курсов, назначенных при среднетяжелой коронавирусной пневмонии, у пациентки К. в отношении эрадикации *H. pylori*. Тем не менее, если принимать во внимание накапливающуюся информацию о системном видоизменяющем влиянии SARS-CoV-2 на микробиоту ЖКТ [14, 15], может быть, стоит обратить внимание на настоящее клиническое наблюдение как пример антагонистических отношений вируса SARS-CoV-2 и *H. pylori*.

Нельзя не отметить, что к моменту выявления MALT-лимфомы уже имело место обширное поражение желудка — от нижней трети тела с переходом на свод желудка по обеим кривизнам органа и вовлечением лимфоузлов — парагастральных, надчревных и зоны ворот печени. Опухолевое поражение желудка фактически оказалось эндоскопической находкой, а само исследование было назначено по факту выявления железодефицитной анемии.

Иммунохимиотерапия ритуксимабом и бендамустином (всего 6 курсов) при хорошей ее переносимости и на фоне эффективной эрадикации *H. pylori* привела к полному регрессу MALT-лимфомы желудка и поражения лимфоузлов брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевые заболевания желудка, в частности исходящие из лимфоидной ткани слизистой оболочки органа, могут протекать без специфических клинических проявлений даже на развернутых стадиях болезни. Основаниями для назначения визуализационных исследований органов брюшной

полости являются видоизменение картины ранее существовавшего хронического гастрита и присоединение анемии в рамках принципа онконастороженности врача.

Клиническое наблюдение демонстрирует наличие этиологической связи MALT-лимфомы желудка с персистенцией

инфекции *Helicobacter pylori* в верхних отделах пищеварительного тракта, а также положительный эффект иммунохимиотерапии и настойчивой антибактериальной терапии — регресс как самой MALT-лимфомы желудка, так и поражения интраабдоминальных лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Воробьев С.Л., Попова Е.А. и др. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. *Онкогематология*. 2019; 14(3): 23–37. [Bakulin I.G., Bakulina N.V., Vorobyov S.L., Popova E.A. et al. MALT lymphoma and erosive and ulcerative lesions of the stomach: modern diagnostic approaches and own clinical observation. *Oncohematology*. 2019; 14(3): 23–37. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-23-37
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 6: 3–9. [Maev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. MALT-lymphoma of the stomach: state-of-the-art. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2015; 6: 3–9. (in Russian)]
3. Селезнёва Э.Я., Щербак Н.А., Эмбутниекс Ю.В., Быстровская Е.В. и др. Диагностика MALT-лимфомы желудка в практике гастроэнтеролога, клиническое наблюдение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(3): 60–7. [Selezneva E.Ya., Shcherbakova N.A., Embutnieks Yu.V., Bystrovskaya E.V. et al. Diagnosing MALT gastric lymphoma in gastroenterologist's practice, a clinical observation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(3): 60–7. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-3-60-67
4. Коржева И.Ю., Чернеховская Н.Е., Разживина А.А., Айрапетян Н.А. и др. Клинико-эндоскопическая диагностика MALT-лимфомы двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 189(5): 82–5. [Korzheva I.Yu., Chernekhovskaya N.E., Razzhivina A.A., Ayrapetyan N.A. et al. Clinical and endoscopic diagnosis of MALT-lymphoma of the duodenum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 189(5): 82–5. (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-82-85
5. Filip P.V., Cuciureanu D., Laura Sorina Diaconu L.S., Vladareanu A.M. et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Med. Life*. 2018; 11(3): 187–93. DOI: 10.25122/jml-2018-0035
6. Raderer M., Kiesewetter B. What you always wanted to know about gastric MALT-lymphoma: a focus on recent developments. *Ther. Adv. Med. Oncol*. 2021; 13: 17588359211033825. DOI: 10.1177/17588359211033825
7. Zenzri Y., Charfi L., Sahraoui G., Yahyaoui Y. et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: clinicopathological study and treatment outcome in 50 patients. *Pan. Afr. Med. J*. 2020; 37: 372. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.372.27094
8. Matysiak-Budnik T., Jamet P., Ruskoné-Fourmestraux A., de Mascarel A. et al. Gastric MALT lymphoma in a population-based study in France: clinical features, treatments and survival. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2019; 50(6): 654–63. DOI: 10.1111/apt.15409
9. Косталанова Ю.В., Давыдкин И.Л., Королёва И.А., Осадчук А.М. и др. MALT-лимфома желудка и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит: клинико-эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические сопоставления. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015; 35(1): 98–106. [Kostalanova Yu.V., Davydkin I.L., Koroleva I.A., Osadchuk A.M. et al. MALT-lymphoma of the stomach and chronic *H. pylori*-associated gastritis: clinical, endoscopic, morphological and immunohistochemical comparison. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015; 35(1): 98–106. (in Russian)]
10. Thieblemont C., Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2017; 30(1–2): 109–17. DOI: 10.1016/j.beha.2017.01.002
11. Du M.-Q. MALT lymphoma: genetic abnormalities, immunological stimulation and molecular mechanism. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2017; 30(1–2): 13–23. DOI: 10.1016/j.beha.2016.09.002
12. Rodriguez-Sevilla J.J., Antonio Salar A. Recent advances in the genetic of MALT lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 14(1): 176. DOI: 10.3390/cancers14010176
13. Израйлов Р.Е., Поморцев Б.А., Семёнов Н.Е., Пивник А.В. Осложненная форма экстранодальной лимфомы желудка. Современные возможности хирургического лечения. *Редкий клинический случай. Эндоскопическая хирургия*. 2020; 26(1): 35–9. [Izrailov R.E., Pomortsev B.A., Semenov N.E., Pivnik A.V. A complicated form of extranodal gastric lymphoma. Modern possibilities of surgical treatment. *Rare clinical case. Endoscopic Surgery*. 2020; 26(1): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/endoscop20202601135
14. Tian Y., Sun K.-Y., Meng T.-Q., Ye Z. et al. Gut microbiota may not be fully restored in recovered COVID-19 patients after 3-month recovery. *Front. Nutr*. 2021; 8: 638825. DOI: 10.3389/fnut.2021.638825
15. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl. Res*. 2020; 226: 57–69. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.004

Поступила / Received: 16.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.03.2022

Об авторах / About the authors

Джулай Галина Семёновна / Dzhulay, G.S. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4220-7478. <https://orcid.org/0000-0002-7687-8157>. E-mail: djoulai@mail.ru

Джулай Татьяна Евгеньевна / Dzhulay, T.E. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5540-8528. <https://orcid.org/0000-0001-7926-6749>. E-mail: tdzhulay@mail.ru

Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе

А.А. Визель¹ ✉, И.Ю. Визель¹, Г.Р. Шакирова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения лефлуномида (ЛФ) при хронически текущем и/или рефрактерном к начальной терапии саркоидозе.

Дизайн: ретроспективный наблюдательный неинтервенционный анализ.

Материалы и методы. Изучено применение ЛФ (20 мг/сут) у 15 из 1470 (1,0%) пациентов, включенных в республиканскую клиническую базу по саркоидозу. В группу входили 11 женщин и 4 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет. У 2 пациентов была первая рентгенологическая стадия заболевания, у 11 — вторая, у 1 — третья и у 1 пациента — четвертая стадия. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически.

Оценивали клиническое состояние больных, лабораторные и функциональные данные. Статистическую обработку проводили в программе SPSS-18.

Результаты. Стабильность и улучшение состояния по визуально-аналоговой шкале суммарно отметили 93,3% пациентов. По форсированной жизненной емкости легких положительный ответ составил 80,0% (улучшение у каждого четвертого), по лучевой картине — 93,4% (улучшение у 66,7% больных).

Хорошо перенесли прием ЛФ 6 пациентов, в 7 случаях имелись нежелательные реакции, не требовавшие отмены препарата, и у 2 больных препарат был отменен через 3 месяца ввиду развития рожистого воспаления, успешно купированного антибиотиками (n = 1), тошноты, рвоты и диареи (n = 1).

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать ЛФ как препарат второй или третьей линии при хроническом и/или рефрактерном варианте саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, лефлуномид.

Вклад авторов: Визель А.А. — предложение идеи работы, разработка дизайна, интерпретация результатов, написание текста; Визель И.Ю. — сбор клинического материала, статистическая обработка, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Шакирова Г.Р. — сбор клинического материала, составление базы данных, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка результатов ретроспективного анализа применения лефлуномида при хроническом саркоидозе. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-49-53

Assessment of Retrospective Analysis Results for the Use of Leflunomide in Chronic Sarcoidosis

A.A. Vigel¹ ✉, I.Yu. Vigel¹, G.R. Shakirova^{1, 2}

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² National Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburg trakt, Kazan, Russian Federation 420064

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy and safety of the use of leflunomide (LF) in chronic present and/or refractory sarcoidosis.

Study Design: Retrospective observational non-interventional analysis.

Materials and Methods. We studied the use of LF (20 mg daily) in 15 out of 1470 (1.0%) patients included into the State Sarcoidosis Clinical Database. The group included 11 female and 4 male patients aged 30 to 60 years old. 2 patients had X-ray stage I disease, 11 patients had stage II, 1 patient had stage III, and 1 patient had stage IV. All patients had histologically-proven diagnosis.

We assessed the clinical condition of the patients as well as laboratory and functional data. We used SPSS-18 for statistical processing.

Study Results. Stable and improved condition on a visual analogue scale was noted in 93.3% of patients. As for the forced vital respiratory capacity, a positive response was 80.0% (improvement in one out of four patient); on the ray pattern, the improvement was 93.4% (improvement in 66.7% of patients).

Good LF tolerability was recorded in 6 patients, 7 patients reported adverse reactions which did not result in treatment discontinuation; and 2 patients discontinued the therapy in 3 months due to sacred fire which was successfully treated with antibiotics (n = 1), nausea, vomiting, and diarrhoea (n = 1).

Conclusion. According to the results, LF can be used as a second or third line of therapy in chronic and/or refractory sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, therapy, leflunomide.

✉ Визель Александр Андреевич / Vigel, A.A. — E-mail: lordara@inbox.ru



Contributions: Vizel, A.A. — proposed the concept of the analysis, study design, interpretation of the results, text of the article; Vizel, I.Yu. — clinical material collection, statistical processing, review of critically important material, scientific editing, approval of the manuscript for publication; Shakirova, G.R. — clinical material collection, database generation, review of critically important material.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Assessment of Retrospective Analysis Results for the Use of Leflunomide in Chronic Sarcoidosis. *Doctor.Ru.* 2022; 21(6): 49–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-49-53

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз — системный эпителиоидно-клеточный гранулематоз неизвестной природы — относится к относительно доброкачественным процессам, однако хорошо известно, что к применяемым при саркоидозе препаратам первой линии — системным ГКС встречается рефрактерность, а их использование сопряжено с увеличением частоты рецидивов [1]. В настоящее время определены четыре фенотипа саркоидоза высокого риска, которые связаны с хроническим воспалением: трудно поддающееся лечению поражение легких, сердечный саркоидоз, нейросаркоидоз и полиорганный саркоидоз [2].

В связи с вышеизложенным актуально изучение и применение препаратов второй и третьей линии. В 2021 г. международные эксперты подготовили клиническое практическое руководство по лечению саркоидоза, в которое вошли иммуносупрессивные препараты, включая лефлуномид (ЛФ) [3]. ЛФ является иммуномодулирующим и противовоспалительным лекарственным средством, предшественником (пролекарством) терифлуномида. Терифлуномид подавляет синтез пиримидина и благодаря этому обладает также противораковым эффектом. Цитостатическое действие терифлуномида соотносится с уровнем кислорода: в условиях гипоксии оно становится более выраженным, поскольку существует строгая связь между синтезом пиримидина и дыхательной цепью митохондрий [4].

Хотя ЛФ входит в международные рекомендации по лечению саркоидоза [3], он остается препаратом off-label, поскольку саркоидоз пока не включен в инструкцию к препарату. Проведенный нами анализ литературы подтвердил перспективность назначения ЛФ при саркоидозе [5]. В связи с этим актуален ретроспективный анализ результатов применения ЛФ у больных саркоидозом.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения лефлуномида при хронически текущем и/или рефрактерном к начальной терапии саркоидозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось ретроспективным наблюдательным неинтервенционным и проводилось на клинических базах Казанского государственного медицинского университета — в Республиканской клинической больнице Минздрава РТ и Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Минздрава РТ. Информированное согласие пациенты подписывали при обращении в лечебное учреждение или при записи на консультацию. Поскольку данные анализировались ретроспективно, согласование с этическим комитетом не требовалось.

Критериями включения были установленный клинически и верифицированный гистологически диагноз саркоидоза органов дыхания, возраст 18 лет и старше, наличие стартовой терапии без ожидаемого эффекта, отсутствие беременности и отказ от ее планирования. **Критерии исключения:** возраст моложе 18 лет, наличие беременности или ее планирование, отсутствие стартовой терапии до начала применения ЛФ,

хронические заболевания печени и/или повышение уровня аминотрансфераз в 2 раза и более относительно нормы.

Исследуемая группа. В анализ вошли 15 из 1470 (1,0%) пациентов, включенных в республиканскую клиническую базу по саркоидозу: 11 женщин и 4 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет (Me = 51; IQR: 41–58).

Семь из них имели среднее образование, 8 — высшее. У 6 пациентов было отмечено наличие профессиональных факторов, которые могли повлиять на состояние здоровья: работа в сфере здравоохранения (n = 3), воздействие пыли (n = 2) и стресса (n = 1).

У 6 (40,0%) пациентов была сопутствующая патология, в том числе у 5 (33,3%) — артериальная гипертензия. Трое больных страдали диабетом: сахарным 2 типа (n = 2) и несахарным (n = 1). В 2 случаях была установлена аллергия. На момент исследования один пациент курил более 5 лет и один курил в прошлом.

Давность саркоидоза варьировалась от 1 года до 20 лет (Me = 7; IQR: 2–10). Семейных случаев не было. У 9 человек (60,0%) заболевание было выявлено при лучевом обследовании, у 6 (40,0%) — при обращении с первичными жалобами. В постановке диагноза участвовали врачи 7 специальностей. В 14 случаях ЛФ назначал пульмонолог и в одном — ревматолог.

На момент назначения ЛФ у 2 пациентов была первая рентгенологическая стадия заболевания, у 11 — вторая, у 1 — третья и у 1 пациента — четвертая стадия. У одной женщины отмечалась хроническая узловатая эритема, начавшаяся с синдрома Лёфгрена. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически.

Причиной назначения ЛФ было прогрессирование заболевания, несмотря на проводившуюся терапию. Трое больных получали пентоксифиллин и витамин Е и отказались от назначенной гормональной терапии, 7 человек ранее получали системные ГКС и метотрексат, в 4 случаях пациенты прошли один курс гормональной терапии и в одном — несколько курсов.

ЛФ был назначен в виде таблеток: по 20 мг 1 раз в сутки ежедневно. Медиана длительности его приема составила 6 месяцев (IQR: 3–14). Один пациент принимал препарат 60 месяцев (5 лет) — это был больной с суставным синдромом, назначение делал врач-ревматолог.

Методы исследования. У всех больных собирали анамнез, проводили физикальное обследование, спирометрию, клинический анализ крови, исследование активности АлАТ и АсАТ, оценку уровней общего кальция в крови и кальция в суточной моче, а также выполняли рентгеновскую КТ высокого разрешения и УЗИ органов брюшной полости.

Ввиду того что исследование носило наблюдательный характер, конечной точкой являлся последний день приема ЛФ. Завершение приема было связано как с возникновением нежелательной реакции, так и с достижением положительного результата. При рефрактерном к лечению саркоидозе к критериям положительного ответа на препарат относят не только улучшение результатов лучевой и функциональной

диагностики, но и стабилизацию процесса, отсутствие прогрессирования заболевания.

Сбор и статистическая обработка результатов выполнены с помощью программы SPSS-18 в среде Windows 10. Параметрические данные в исследуемой ограниченной группе не имели нормального распределения и были обработаны с расчетом медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR), а также среднего арифметического (μ); для сравнения попарно связанных данных применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. При обработке непараметрических данных (частот явлений) рассчитывали критерий сопряженности — хи-квадрат Пирсона (χ^2) и указывали степень свободы (d. f.). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Шестеро больных хорошо перенесли прием ЛФ. В 2 случаях препарат был отменен через 3 месяца ввиду развития у одного пациента рожистого воспаления (которое было успешно купировано антибиотиками) и у другого — тошноты, рвоты и диареи. У 7 пациентов наблюдались нежелательные реакции, не повлекшие за собой отмены препара-

та: рост уровня АлАТ в пределах 2 норм ($n = 3$), обострение герпеса ($n = 1$), подъемы артериального давления ($n = 1$), кашель и усиление одышки ($n = 1$), ночные позывы к мочеиспусканию ($n = 1$). Препарат не повлиял на индекс массы тела: до и после лечения он был повышен у 6 (40,0%) участников исследования.

Количественные показатели спирометрии и артериального давления оставались стабильными (табл.), что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования болезни на фоне приема ЛФ.

В ходе исследования сравнивалась эффективность лечения саркоидоза (проценты пациентов с улучшением, ухудшением и отсутствием динамики в состоянии) на этапах до назначения ЛФ и после его применения. Учитывались субъективная оценка пациентами своего состояния по визуально-аналоговой шкале, показатели спирометрии (ФЖЕЛ) и КТ — объем диссеминации и/или размер внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Во всех случаях была выявлена статистически значимая положительная динамика, которая подтверждалась значениями критерия χ^2 Пирсона (рис.).

Таблица / Table

Динамика состояния пациентов при дополнительном применении лефлуномида ($n = 15$)
Changes in the condition of patients with leflunomide addition ($n = 15$)

Параметры	До применения ЛФ	После применения ЛФ	χ^2 (d. f.)	P
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	136 (118–140)	130 (116–140)	–	> 0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	80 (70–87)	80 (79–85)	–	> 0,1
ЧСС, уд/мин, Me (IQR)	83 (78–88)	79 (75–84)	–	> 0,1
ФЖЕЛ, л, Me (IQR), < μ >	3,44 (2,51–3,59), <3,32>	3,06 (2,51–4,05), <3,38>	–	> 0,1
ФЖЕЛ \geq 80%, %	86,7	86,7	–	равная частота
ОФВ ₁ , л, Me (IQR), < μ >	2,69 (1,78–2,93), <2,54>	2,57 (1,85–3,07), <2,53>	–	> 0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %, Me (IQR)	77,5 (70,0–79,1)	75,2 (67,9–78,9)	–	> 0,1
ПСВ, л/с, Me (IQR)	6,18 (5,39–7,87)	6,12 (4,92–7,97)	–	> 0,1
СОС _{25–75} , л/с, Me (IQR)	2,32 (1,14–2,67)	2,33 (1,41–2,92)	–	> 0,1
АлАТ, %:			1,154 (2)	> 0,1
– норма	93,3	80,0		
– выше нормы	6,7	20,0		
Лейкоциты, %:			–	равная частота
– норма	6,7	6,7		
– лейкоцитоз	93,3	93,3		
Лимфоциты, %:			1,333 (2)	> 0,1
– лимфопения	13,3	6,6		
– норма	86,7	86,7		
– лимфоцитоз	0,0	6,7		
Моноциты, %:			1,325 (2)	> 0,1
– моноцитопения	0,0	6,7		
– норма	80,0	66,7		
– моноцитоз	20,0	26,6		

Примечание. АД — артериальное давление; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ЛФ — лефлуномид; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха; СОС_{25–75} — средняя объемная скорость форсированного экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. BP: Blood pressure; ALT: alanine aminotransferase; LF: leflunomide; FEV₁: forced expiratory volume during first second; PER: peak expiratory flow rate; AFR_{25–75}: average rate of forced expiratory flow rate at 25–75% of FVRC; FVRC: forced vital respiratory capacity; HR: heart rate.

Рисунок наглядно показывает, что наиболее рефрактерным показателем была ФЖЕЛ, при этом именно ее снижение встречалось чаще всего. Но по всем трем критериям положительные ответы — улучшение либо сохранение состояния — после применения ЛФ были получены не менее чем у 80% больных.

Одновременно три критерия оценки улучшились у 2 женщин. Давность наблюдения у обеих составляла 8 лет, а длительность приема ЛФ — 11 и 12 месяцев. Одна пациентка получала ранее пентоксифиллин с витамином Е, вторая — несколько курсов системных ГКС. В обоих случаях функция дыхания была в норме, а прирост ФЖЕЛ составил 530 и 540 мл. Размер наибольшего ВГЛУ уменьшился с 16 до 9 мм и с 15 до 6 мм, у одной из женщин исчезла диссеминация. За исключением подъемов артериального давления у одной пациентки, нежелательных явлений не наблюдалось. Изменений активности печеночных ферментов, лейкопении, лимфоцитопении не было. Кальций крови общий находился в пределах нормы и не менялся. Кальций мочи суточной был измерен у одной из пациенток, и он снизился с 7,70 до 2,86 ммоль/сут.

Все три параметра остались без динамики у одной пациентки, страдавшей саркоидозом 13 лет и получавшей ранее преднизолон и метотрексат, на фоне которых общее состояние и легочная функция ухудшались, а картина КТ не менялась. Пациентов с ухудшением всех трех критериев не было.

В отношении внелегочных проявлений саркоидоза эффект ЛФ был ограниченным. Клинические проявления суставного синдрома исчезли у 3 из 6 пациентов, узловой эритемы — у 1 из 2. У 3 пациентов с саркоидозом кожи изменения остались, но уменьшилась площадь поражения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью продолжения лечения пациентов с хроническим и/или рефрактерным к стартовой терапии саркоидозом являются сохранение качества жизни и устранение угрозы

развития недостаточности органов и систем и летального исхода [6]. В случаях, когда системные стероиды и метотрексат не стабилизировали процесс, стабильность состояния пациента, отсутствие прогрессирования заболевания уже являются признаками благоприятного влияния лечения. В проведенном исследовании ЛФ, назначенный как препарат второй и третьей линии, позволил достичь стабилизации или улучшения состояния у большинства пациентов.

В литературе мы встретили два ретроспективных анализа, схожих по дизайну. В одном из них 32 пациента с хроническим саркоидозом получали ЛФ: 15 человек — вместе с метотрексатом; 17 — в качестве монотерапии. Изолированное применение ЛФ не отличалось по эффективности от комбинированной терапии, а его переносимость была лучше. Это позволило авторам рекомендовать ЛФ в качестве альтернативы метотрексату при его непереносимости больными хроническим саркоидозом [7].

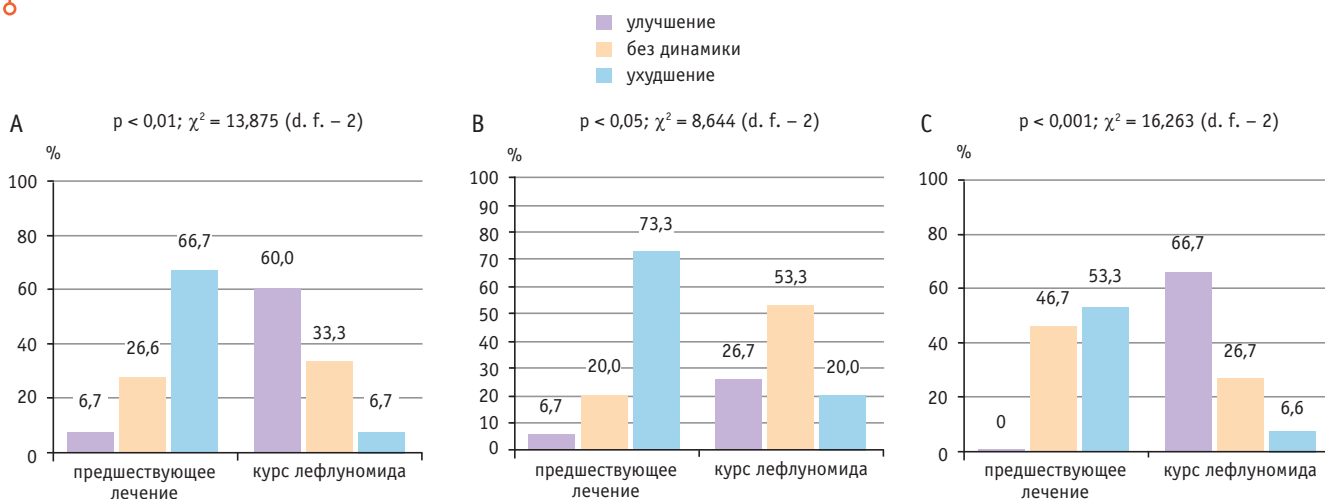
В другой ретроспективный анализ было включено 76 пациентов с прогрессированием заболевания или неэффективностью терапии другими иммуномодуляторами. Авторы отметили, что у больных с тенденцией к снижению ФЖЕЛ переход на ЛФ стабилизировал или улучшал этот показатель. У получавших системные ГКС назначение ЛФ позволяло снизить стероидную нагрузку или отменить гормональный препарат. Эффективность ЛФ в отношении внелегочного поражения в 51% случаев была высокой, а у 32% больных отмечался частичный ответ. Авторы сделали заключение о том, что ЛФ может рассматриваться как монотерапия или в качестве дополнительной терапии в случае прогрессирующего саркоидоза [8].

Поиск альтернативных и более совершенных подходов к лечению саркоидоза продолжается, потребность в новых вариантах его лечения высока. Наряду со стратегией ингибирования цитокинов, участвующих в созревании макрофагов, активации дендритных клеток, а также созревании

Рис. Ответ на лечение саркоидоза перед назначением лефлуномида и после его применения: А — субъективная оценка пациентами своего состояния по визуально-аналоговой шкале; В — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); С — объем диссеминации и/или размер внутригрудных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии, %.

Примечание. Динамику ФЖЕЛ считали статистически значимой при росте либо снижении показателя на 100 мл и более
 Fig. Response to sarcoidosis therapy before and after leflunomide therapy: A: subjective judgement by patients of their condition on a visual analogue scale; B: forced vital respiratory capacity (FVRC); C: extent of dissemination and/or the size of intrathoracic nodes on CT scans, %.

Note. Changes in FVRC were statistically significant if the value increased or reduced by NLT 100 mL.



и активации Т-лимфоцитов, изучаются возможности для снижения частоты фибротических исходов [9].

Полученные нами результаты согласуются с международным практическим руководством по лечению саркоидоза, в которое включен ЛФ [3]. К моменту выхода данной статьи Российские клинические рекомендации по саркоидозу одобрены и размещены на сайте Министерстве здравоохранения РФ, и они также предполагают применение этого препарата при саркоидозе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goldman C., Judson M.A. Corticosteroid refractory sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020; 171: 106081. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106081
2. Perlman D.M., Sudheendra M.T., Furuya Y. et al. Clinical presentation and treatment of high-risk sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(12): 1935–47. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-212CME
3. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020
4. Otto-Ślusarczyk D., Graboń W., Mielczarek-Puta M. et al. Teriflunomide — The common drug with underestimated oxygen — Dependent anticancer potential. *Biochem. Biophys. Rep.* 2021; 28: 101141. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101141
5. Визель А.А., Визель И.Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97(8): 52–8. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97(8): 52–8. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58
6. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K. et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* 2018; 4(4): 00141–2018. DOI: 10.1183/23120541.00141-2018
7. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21(1): 43–8. DOI: 10.1007/s11083-004-5178-y
8. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(5): 1145–50. DOI: 10.1183/09031936.00195010
9. Miedema J.R., Bonella F., Grunewald J. et al. Looking into the future of sarcoidosis: what is next for treatment? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(5): 598–607. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000709

Поступила / Received: 06.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.08.2022

Об авторах / About the authors

Визель Александр Андреевич / Vizel, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна / Vizel, I.Yu. — д. м. н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6000-3813. <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна / Shakirova, G.R. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, врач-пульмонолог ГАУЗ РКБ МЗ РТ. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0003-3254-5219>. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru



Сложности диагностики первичного гиперпаратиреоза у пациента с эктопированной в средостение аденомой околощитовидной железы и полиоссальной фиброзно-кистозной остеодистрофией

Е.Ю. Пашкова^{1, 2} ✉, А.И. Евсиков², Е.М. Готов², Ю.И. Митченко^{1, 2}, В.Р. Гаджиев¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: на клиническом примере продемонстрировать редкий вариант первичного гиперпаратиреоза у пациента с эктопированной в средостение аденомой околощитовидной железы и полиоссальной фиброзно-кистозной остеодистрофией.

Основные положения. Фиброзно-кистозная остеодистрофия — специфичное проявление первичного гиперпаратиреоза, которое в современных условиях относится к казуистически редким. Эктопия паращитовидной железы в средостение также относится к редким вариантам расположения этого органа. У нашего пациента обращает на себя внимание скудная клиническая картина при быстром развитии костных изменений.

Заключение. Многообразие клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза, низкая осведомленность и настороженность врачей смежных специальностей в отношении этого заболевания ведут к увеличению времени диагностического поиска, формированию некорректных диагностических и лечебных концепций. Определения уровня кальция плазмы в большинстве случаев достаточно для исключения или подтверждения диагноза первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, эктопированная аденома паращитовидной железы, фиброзно-кистозный остеоит, бурая опухоль.

Вклад авторов: Пашкова Е.Ю. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Готов Е.М. — наблюдение за пациентом, проведение лечебных мероприятий; Евсиков А.И. — обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Митченко Ю.И. — наблюдение за пациентом, сбор клинического материала и проведение лечебных мероприятий; Гаджиев В.Р. — написание текста и оформление статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пашкова Е.Ю., Евсиков А.И., Готов Е.М., Митченко Ю.И., Гаджиев В.Р. Сложности диагностики первичного гиперпаратиреоза у пациента с эктопированной в средостение аденомой околощитовидной железы и полиоссальной фиброзно-кистозной остеодистрофией. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-54-58



Difficulties in Making a Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism in a Patient with Ectopic Mediastinal Parathyroid Adenoma Ectopic and Osteitis Fibrosa Cystica

E.Yu. Pashkova^{1, 2} ✉, A.I. Evsikov², E.M. Glotov², Yu.I. Mitchenko^{1, 2}, V.R. Gadzhiev¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky Str., Moscow, Russian Federation 5125284

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate a rare variant of primary hyperparathyroidism in a patient with mediastinal ectopic parathyroid adenoma and polyossal fibrocystic osteodystrophy using a clinical example.

Key points. Fibrocystic osteodystrophy is a specific manifestation of primary hyperparathyroidism, which in modern conditions belongs to the casuistically rare. Ectopia of the parathyroid gland into the mediastinum also refers to rare variants of the location of this organ. Our patient's attention is drawn to the poor clinical picture with the rapid development of bone changes.

Conclusion. The variety of clinical manifestations of primary hyperparathyroidism, low awareness and alertness of doctors of related specialties in relation to this disease leads to an increase in the time of diagnostic search, the formation of incorrect diagnostic and therapeutic concepts. Determination of plasma calcium level is sufficient, in most cases, to exclude or confirm the diagnosis of primary hyperparathyroidism.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, ectopic parathyroid adenoma, osteitis fibrosa cystica, brown tumor.

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru

Contributions: Pashkova, E.Yu. — writing of the article, thematic publications reviewing approval of the manuscript for publication; Glotov, E.M. — patient management, therapeutic interventions; Evsikov, A.I. — data processing, analysis and interpretation, thematic publications reviewing; Mitchenko, Yu.I. — patient management, clinical material collection and therapeutic interventions; Gadzhiev, V.R. — writing and preparation of the article, thematic publications reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Pashkova E.Yu., Evsikov A.I., Glotov E.M., Mitchenko Yu.I., Gadzhiev V.R. Difficulties in Making a Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism in a Patient with Ectopic Mediastinal Parathyroid Adenoma Ectopic and Osteitis Fibrosa Cystica. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 54–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-54-58

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) на сегодняшний день рассматривается как частое эндокринное заболевание и занимает третье место в структуре эндокринных болезней после СД и заболеваний щитовидной железы [1]. Классические клинические проявления ПГПТ часто наблюдались до 1970-х годов, до внедрения в рутинную клиническую практику определения уровня кальция в крови. Эта несколько забытая сегодня клиницистами яркая клиническая картина включает скелетные, почечные, желудочно-кишечные, неврологические и психиатрические проявления, а также повышенную смертность [2].

Классические поражения скелета при ПГПТ — остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеоит. Рентгенологически картина костных поражений представлена субпериостальной резорбцией, гипертрофией надкостницы, деминерализацией костей черепа и образованием кист. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Формирование бурых кист является редким, но специфичным для ПГПТ синдромом и затрагивает различные отделы скелета: бедра, таз, ключицы, ребра, челюсти.

Хотя фиброзно-кистозный остеоит, или коричневая опухоль, — одно из классических проявлений ПГПТ, он становится все более редким благодаря раннему выявлению заболевания. В настоящее время, согласно сообщениям, распространенность фиброзно-кистозного остеоита при ПГПТ составляет менее 2% [3].

Под нашим наблюдением находился пациент с тяжелыми костными проявлениями ПГПТ, обусловленного аденомой, эктопированной в средостение паращитовидной железы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 34 лет, по экстренным показаниям госпитализирован в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в связи с высокой гиперкальциемией (уровень общего кальция — 3,41 ммоль/л).

Из анамнеза известно, что в мае 2021 г. пациент обратил внимание на наличие припухлости нижней челюсти справа, а связи с чем обратился за медицинской помощью к онкологу. В рамках дообследования проведена рентгенография, по результатам которой выявлено разрушение кортикального слоя основания нижней челюсти справа. В ходе УЗИ в правой подчелюстной области найдено округлое образование основания нижней челюстной кости размером 25 × 16 × 20 мм с четкими контурами, неоднородной структурой, гиперэхогенными структурами и перегородками, деформирующее контур кости. Определялись также увеличенные подчелюстные лимфоузлы. По результатам КТ челюсти (рис. 1), данное образование расценено как очаг фиброзной дисплазии.

С целью выполнения гистологического исследования для определения дальнейшей тактики лечения пациент направлен в ГБУЗ «Челюстно-лицевой госпиталь для ветеранов войн ДЗМ», где 13.08.2021 г. проведены КТ лицево-

го отдела черепа и инцизионная биопсия новообразования, которое, по заключению гистологического исследования, расценено как амелобластома, а в лимфатическом узле имелись признаки гиперплазии с реактивным синусовым гистиоцитозом. Чтобы исключить лимфопролиферативное заболевание, стекла гистопрепаратов отправили на пересмотр.

При пересмотре стекол с проведением иммуногистохимического исследования 27.01.2022 г. в ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ рисунок распределения В- и Т-клеток соответствовал неизмененному лимфатическому узлу, а индекс Ki-67 в герминативных центрах с нормальным распределением пролиферативного клеточного пула без нарушения поляризации и в межфолликулярных пространствах был < 5%, на основании чего наличие лимфомы или лимфо-пролиферативного заболевания исключено.

В рамках подготовки к оперативному вмешательству по поводу амелобластомы нижней челюсти 21.06.2022 г. произвели КТ органов грудной клетки (ОГК) без контрастного усиления. В костях скелета определялись очаги литического и смешанного характера со вздутием кости и, частично, с разрушением кортикального слоя размерами до 34 × 16 мм в рукоятке грудины, 30 × 15 мм в левой лопатке, 28 × 14 мм в переднем отрезке 3 ребра справа, 29 × 22 мм в 6 ребре справа с формированием мягкотканного компонента (рис. 2).

Помимо этого, в переднем средостении найдено округлое образование размером 30 × 15 мм, что расценено как увеличение внутригрудного лимфатического узла (рис. 3).

В обеих почках обнаружались конкременты размерами справа до 5 × 3 мм, слева до 5 × 4 мм.

Для исключения миеломной болезни пациент направлен в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, где 13.07.2022 г. проведена трепанобиопсия из крыла левой подвздошной кости.

Рис. 1. Компьютерная томограмма и 3D-реконструкция лицевого отдела черепа, красным цветом обведен очаг остеолитизиса.

Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. CT scan and 3D reconstruction of facial skull; the osteolysis area is circled with red. All photos in the paper courtesy of the authors

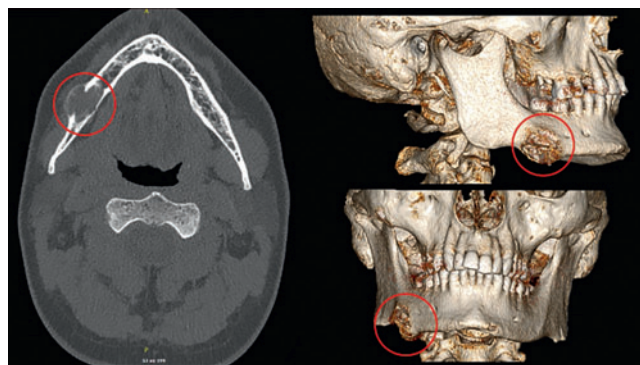


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки, красным цветом обведены очаги остеолизиса

Fig. 2. Chest CT scan; osteolysis areas are circled with red

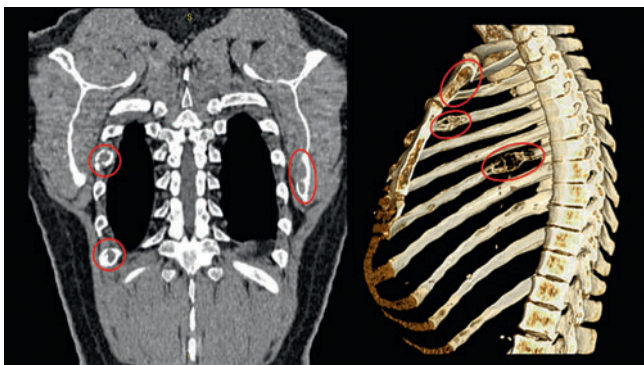
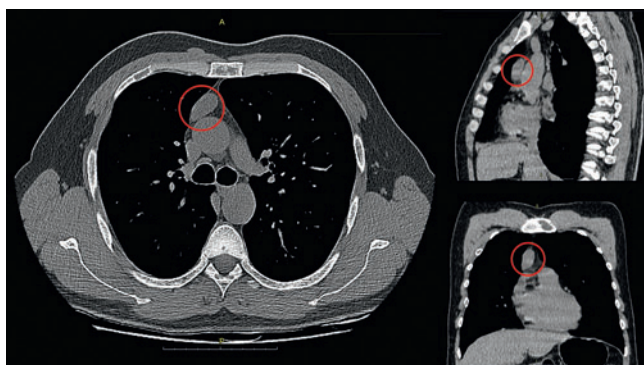


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки, красным цветом обведено образование средостения

Fig. 3. Chest CT scan; a mediastinal mass is circled with red



По заключению от 30.07.2022 г. в полученном материале признаки опухолевого процесса отсутствовали.

Пациент 14.07.2022 г. проконсультировался у онколога в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», по его заключению, имеющаяся рентгенологическая картина может наблюдаться как при метастатическом поражении из невыявленного первичного очага, так и при заболевании паращитовидных желез или, в редких случаях, при полиоссальной форме фиброзной дисплазии.

Для уточнения диагноза в рамках дообследования 20.07.2022 г. проведена КТ ОГК, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием (рис. 4–6), при которой, помимо множественного очагового поражения плоских и трубчатых костей и конкрементов почек, выявлено образование переднего средостения размером 31 × 16 × 34 мм овоидной формы, с четким неровным контуром и признаками неомогенного накопления контрастного препарата.

Больному 22.07.2022 г. сделали УЗИ щитовидной и паращитовидных желез и обнаружили незначительную гиперплазию левой нижней паращитовидной железы.

Кроме того, проведены лабораторные и инструментальные исследования. Уровень общего кальция от 20.07.2022 г. — 3,41 ммоль/л, альбумина — 48 г/л, кальция, скорректированного на альбумин, — 3,25 ммоль/л; концентрация паратгормона (ПТГ) от 11.07.2022 г. — 880 пг/мл.

В связи с высокой гиперкальциемией, обусловленной ПГПТ, 22.07.2022 г. пациента с приема гематолога бригада

скорой помощи в экстренном порядке госпитализировала в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

С учетом наличия гиперплазии левой нижней паращитовидной железы и образования переднего средостения

Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием, красным цветом обведено образование средостения

Fig. 4. CT scan of chest, abdominal cavity organs and pelvic organs; a mediastinal mass is circled with red



Рис. 5. 3D-реконструкция органов грудной клетки, красным цветом обведено образование средостения

Fig. 5. 3D chest reconstruction; a mediastinal mass is circled with red

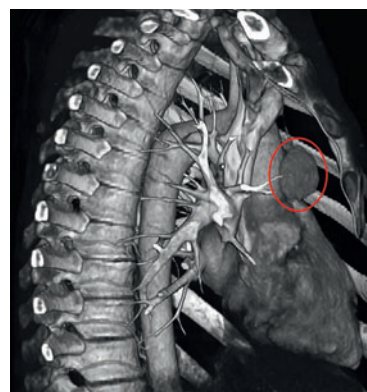


Рис. 6. 3D-реконструкция скелета, отчетливо видны очаги остеолизиса

Fig. 6. 3D skeleton reconstruction; osteolysis areas can be seen clearly

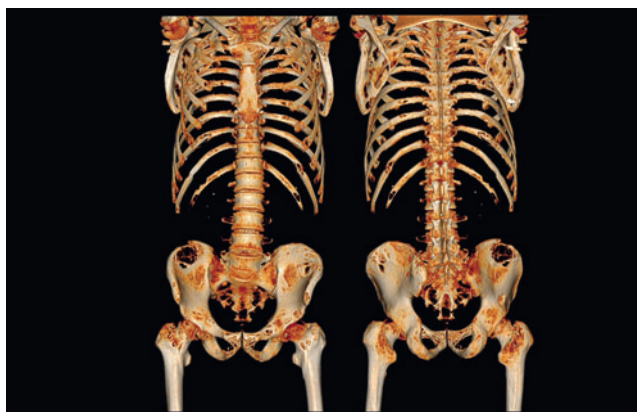


Таблица 2 / Table 2

Динамика уровня паратгормона, пг/мл
Parathyroid hormone level, pg/mL

Дата анализа (2022 г.)	Уровень паратгормона
11.07	880,0
25.07	1870,0
02.08, перед операцией	867,7
02.08, через 20 минут после операции	64,6
03.08	19,2
04.08	27,3
05.08	41,5
08.08	96,0

25.07.2022 г. произведена сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом и однофотонной эмиссионной КТ. В правых отделах нижнего средостения определялся очаг патологического накопления радиофармпрепарата округлой формы, размером 40 × 30 мм. Других участков патологического накопления радиофармпрепарата в области шеи и средостения не было (рис. 7). Данные сцинтиграфические признаки свидетельствуют об аденоме, эктопированной в нижнее средостение паращитовидной железы.

С целью коррекции гиперкальциемии в рамках госпитализации проводился форсированный диурез. На фоне консервативной терапии 25.07.2022 г. отмечена незначительная положительная динамика в виде снижения уровня общего кальция крови до 3,13 ммоль/л, альбумина — до 44,8 г/л, кальция, скорректированного на альбумин, — до 3,03 ммоль/л, а также повышение уровня ПТГ до 1870 пг/мл, в связи с чем к терапии добавлен цинакальцет. Динамика содержания кальция и ПТГ представлена в таблицах 1 и 2.

Больного 01.08.2022 г. перевели в торакальное хирургическое отделение ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, где 02.08.2022 г. в плановом порядке торакоскопически удалили образование средостения (рис. 8–10).

Уровень ПТГ перед оперативным вмешательством — 867,7 пг/мл, через 20 минут после — 64,6 пг/мл.

В послеоперационном периоде концентрация ПТГ осталась в пределах референсных значений. Отмечено снижение

Рис. 7. Однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма паращитовидных желез
Fig. 7. Single-photon emissive CT scan of parathyroid glands

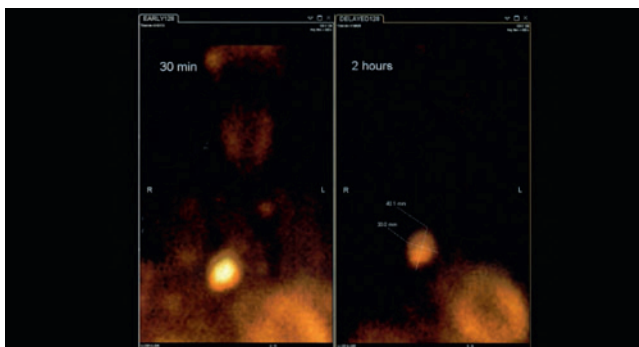


Таблица 1 / Table 1

Результаты биохимического анализа крови (2022 г.)

Blood biochemistry results (2022)

Показатель	20.07	22.07	23.07	24.07	25.07	04.08	05.08	08.08
Кальций плазмы, ммоль/л	3,41	3,37	3,08	3,13	3,13	2,18	2,13	2,07
Альбумин плазмы, г/л	48,0	49,4	41,4	42,3	44,8	37,0	37,0	37,0
Кальций плазмы, скорректированный по альбумину, ммоль/л	3,25	3,18	3,05	3,08	3,03	2,24	2,19	2,13

Рис. 8. Интраоперационная фотография опухоли
Fig. 8. Intraoperative image of the tumour

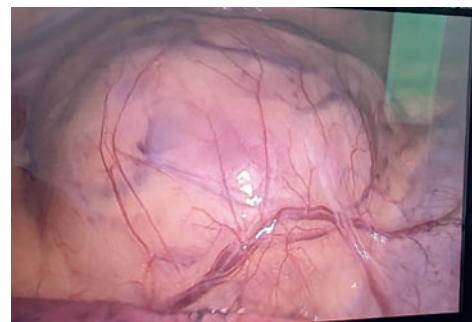


Рис. 9. Интраоперационная фотография ложа опухоли в средостении после ее удаления
Fig. 9. Intraoperative image of the mediastinal tumour bed after oncotomy

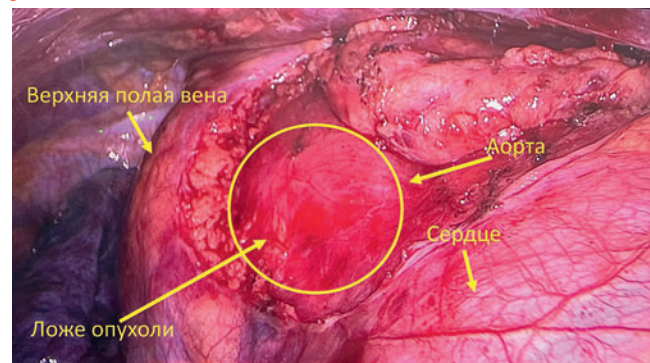
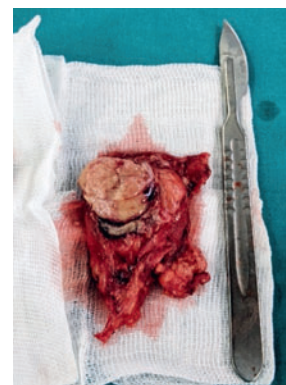


Рис. 10. Макропрепарат опухоли
Fig. 10. Tumour gross specimen



уровня кальция, обусловленное феноменом «голодных костей», в целях коррекции которого назначена терапия препаратами кальция в сочетании с альфакальцидолом.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГПТ — это распространенное эндокринное заболевание, которое характеризуется гиперкальциемией и повышенным уровнем ПТГ. ПГПТ возникает в результате чрезмерной секреции ПТГ одной или несколькими паращитовидными железами. В 80% случаев заболевание вызвано одиночной аденомой, тогда как гиперплазия четырех желез встречается в 10–15%, множественные аденомы — в 5%, рак паращитовидной железы — в < 1% случаев. Показатели заболеваемости ПГПТ варьируют от ~0,4 до 82 на 100 000 [2].

Данный случай представляет особый клинический интерес, поскольку у молодого пациента при крайне высоких показателях кальция и ПТГ из всего многообразия клинических проявлений ПГПТ выявлена только фиброзно-кистозная остеодистрофия. При дополнительном обследовании обнаружена мочекаменная болезнь с небольшими конкрементами в обеих почках, которые клинически никак себя не проявляли.

Обращает на себя внимание и очень быстрое развитие грубых костных изменений — в течение 2 лет. Из анамнеза известно, что в июне 2020 г. после полученной травмы (избит) пациенту проводилась рентгенография костей таза, плечевых, локтевых и коленных суставов и КТ головного мозга и ОГК, и никаких костно-деструктивных и патологических изменений не было. Вероятно, такое быстрое формирование изменений костной ткани обусловлено крайне высокой продукцией ПТГ эктопированной паращитовидной железой.

Еще одной интересной особенностью данного клинического случая является атипичное расположение аденомы паращитовидной железы. Большинство аденом паращитовидной железы прилежат к нижним полюсам долей щитовидной железы. Редко встречаются эктопические аденомы, чаще всего в средостении, щитовидной железе и тимусе. Эктопия паращитовидной железы в средостение относится к ред-

ким вариантам расположения этого органа. Сцинтиграфия ^{99m}Tc -sestamibi является наиболее эффективным методом визуализации для выявления эктопической аденомы паращитовидной железы [4].

У пациента при УЗИ щитовидной железы визуализировалась увеличенная до 15 мм паращитовидная железа, однако высокий уровень ПТГ заставил думать о другом источнике его продукции, что и было подтверждено данными сцинтиграфии.

Несмотря на высокую распространенность ПГПТ, диагностика заболевания на ранних этапах представляет определенные сложности, поскольку клинические проявления сильно различаются у разных пациентов. В некоторых случаях на первый план выходят висцеральные нарушения в виде эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и мочекаменной болезни, в других — костные проявления, представленные чаще остеопорозом, могут быть неспецифические жалобы на слабость, тошноту, мышечные боли.

Определение уровня общего кальция в крови не входит в общепринятый набор анализов при проведении скринингового биохимического анализа крови, поэтому на ранних этапах заболевание сложно выявить. Наиболее часто ПГПТ начинают предполагать при выявлении остеопороза или конкрементов в почках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай заставляет задуматься о невысокой настороженности врачей смежных специальностей в отношении первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Потребовалось 3 месяца, чтобы поставить диагноз, пациенту был проведен ряд инвазивных манипуляций и запланирована операция, необходимости в которой не было. Из-за многообразия клинической картины ПГПТ пациент может на первом этапе обследования попасть к урологу, травматологу, онкологу, гастроэнтерологу, гематологу, и этим специалистом стоит включать в дифференциально-диагностический ряд ПГПТ, тем более что определения уровня общего кальция в крови, как правило, достаточно для исключения диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(5): 300–10. [Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobreva E.A., Maganeva I.S. et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5): 300–10. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl10126
2. Walker M.D., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(2): 115–25. DOI: 10.1038/NREND0.2017.104

3. Vanitcharoenkul E., Singsampun N., Unnanuntana A., Sirinvaravong S. Osteitis Fibrosa Cystica and pathological fractures—the classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2021; 22(1): 443. DOI: 10.1186/S12891-021-04326-1
4. Ayyildiz V., Ay M., Ogul H. Ectopic mediastinal parathyroid adenoma. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2020; 81(3): 1. DOI: 10.12968/HMED.2020.0038

Поступила / Received: 16.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.09.2022

Об авторах / About the authors

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Евсиков Андрей Иванович / Evsikov, A.I. — врач-онколог отделения общей онкологии № 71 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 2408-5054. E-mail: evsikovbotkingkb@yandex.ru

Глотов Егор Максимович / Glotov, E.M. — к. м. н., заведующий онкологическим отделением № 65, торакальным хирургическим отделением № 39 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 9675-8367. <https://orcid.org/0000-0002-6900-4881>. E-mail: glotovem.botkina13@yandex.ru

Митченко Юлия Ивановна / Mitchenko, Yu.I. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0003-4806-3935>. E-mail: yulyasha2647@gmail.com

Гаджиев Вугар Рамазанович / Gadzhiev, V.R. — врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8804-0036>. E-mail: gadzhiev96@yandex.ru

Коррекция нарушений мочеиспускания на основании результатов комплексного уродинамического обследования

А.Р. Амиров¹⁻³ ✉, Р.А. Бодрова^{1, 4}, А.Н. Гайнуллов², Б.М. Шайхразиев²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, г. Казань

³ ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, г. Казань

⁴ ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» города Казани; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: оценить необходимость проведения уродинамического исследования у пациента с травмой позвоночника в раннем восстановительном периоде.

Основные положения. В отделение медицинской реабилитации поступил пациент N, 16 лет, с травмой шейного отдела позвоночника, переломом тела С4-С5 позвонков, компрессионным со смещением в спинномозговой канал, переломом-вывихом, неполным разрывом спинного мозга на уровне С4, С5, ниже у него были признаки кистозно-атрофических изменений до уровня С7. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), выявлен поликистоз почек.

Пациент осмотрен невроурологом, назначены комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря до и после опорожнения, бактериологический анализ мочи. По результатам исследования выставлен диагноз: *Нейрогенный мочевой пузырь. Асенсорная гиперактивность детрузора. Детрузорно-сфинктерная диссинергия. Ишурия парадоксальная. Поликистоз почек. Автономная дизрефлексия.* Пациенту назначены М-холинолитик и α 1-адреноблокатор, а также интермиттирующая катетеризация 6 раз в сутки. Через 2 месяца для оценки уродинамики проведены повторная консультация невроуролога, КУДИ. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, сухие промежутки увеличились.

Заключение. Коррекция нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой является неотъемлемой частью реабилитационного процесса. Мультидисциплинарный подход, участие уролога повышают качество реабилитации больного.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, гиперактивный детрузор, детрузор-сфинктерная диссинергия, травма спинного мозга, коррекция нарушений мочеиспускания, ишурия парадоксальная.

Вклад авторов: Амиров А.Р. — отбор и обзор публикаций по теме статьи, выполнение диагностических и лечебных мероприятий, анализ данных, написание текста рукописи; Бодрова Р.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Гайнуллов А.Н., Шайхразиев Б.М. — анализ данных, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Амиров А.Р., Бодрова Р.А., Гайнуллов А.Н., Шайхразиев Б.М. Коррекция нарушений мочеиспускания на основании результатов комплексного уродинамического обследования. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 59–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-59-62

Correction of Urination Disorders Based on a Comprehensive Urodynamic Examination's Results

A.R. Amirov¹⁻³ ✉, R.A. Bodrova^{1, 4}, A.N. Gainullov², B.M. Shaikhriziev²

¹ Kazan State Medical Academy — a branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 410012

² State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; 138 Orenburg tract, Kazan, Russian Federation 420064

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga region) Federal University”; 8 Kremlyovskaya Str., Kazan, Russian Federation 420008

⁴ State Autonomous Healthcare Institution “Hospital for War Veterans”; 5 Isaev St., Kazan, Russian Federation 420039

ABSTRACT

Objective of the Paper: To assess the need for a urodynamic study in a patient with a spinal injury in the early recovery period.

Key points. Patient N, 16 years old, was admitted to the department of medical rehabilitation with an injury of the cervical spine, fracture of the body of C4-C5 vertebrae, compression with displacement into the spinal canal, fracture-dislocation, incomplete rupture of the spinal cord at the level of C4, C5, below are the signs cystic-atrophic changes to the level of C7. According to ultrasound data: polycystic kidney disease. The patient was examined by a neuro-urologist, was assigned to perform complete blood count, urine test, biochemical blood test, ultrasound of the kidneys and bladder before and after emptying, bacteriological urine analysis, complex urodynamic study (CUDS). According to

✉ Амиров Анвар Рифович / Amirov, A.R. — E-mail: Opp-box@yandex.ru



the results of the study, the diagnosis was made: *Neurogenic bladder. Detrusor asensory overactivity. Detrusor-sphincter dyssynergia. Ishuriya paradox. Polycystic kidney disease. Autonomous dysreflexia.* The patient was prescribed M-anticholinergic and α 1-adrenergic blocker, as well as intermittent catheterization 6 times a day. After 2 months, in order to assess urodynamics, a second consultation with a neuro-urologist and a CUDS were carried out. Against the background of the therapy, there is a positive trend, dry gaps have increased.

Conclusion. Correction of a neurogenic bladder in patients with spinal cord injury is an integral part of the rehabilitation process. A multidisciplinary approach with the involvement of a urologist improves the quality of patient rehabilitation.

Keywords: neurogenic bladder, overactive detrusor, detrusor-sphincter dyssynergia, spinal cord injury, correction of urinary disorders, ischuria paradoxa.

Contributions: Amirov, A.R. — selection and review of publications on the topic of the article, implementation of diagnostic and therapeutic measures, data analysis, writing the text of the manuscript; Bodrova, R.A. — verification of important content, approval of the manuscript for publication; Gainullov, A.N., Shaikhraziev, B.M. — data analysis, verification of important content.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Amirov A.R., Bodrova R.A., Gainullov A.N., Shaikhraziev B.M. Correction of Urination Disorders Based on a Comprehensive Urodynamic Examination's Results. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 59–62. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-59-62

ВВЕДЕНИЕ

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) является одной из наиболее актуальных проблем нейрохирургии и нейрореабилитации, что обусловлено значительным количеством осложнений, связанных с развитием грубых функциональных нарушений, приводящих к ограничению способности самообслуживания, утрате нормальной функции тазовых органов и т. д. Доля ПСМТ составляет 0,7–8% от общего числа травм [1–5].

По данным В.В. Ное и соавт., у 30% пациентов, перенесших ПСМТ, устойчиво сохраняются расстройства акта мочеиспускания в позднем восстановительном периоде [2, 6–9].

Наиболее грозное из осложнений — нарушение функции почек с последующим развитием хронической болезни почек. Основным фактором риска повреждения почки при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей становится повышенное внутрипузырное давление (более 40 см вод. ст.) в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом или без него [10–14].

По данным, представленным G. Schlieper и соавт., доля хронической болезни почек в общей структуре заболеваемости и причин смертности населения возрастает [15, 16]. В мире неизменно прослеживается тенденция к увеличению числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Ежегодный прирост составляет около 6%, из которых 69% пациентов получают ЗПТ методом программного гемодиализа, 8,5% — методом перитонеального диализа, жизнь 23,5% больных обеспечивает почечный трансплантат [17–20].

Рост частоты ПСМТ и развивающиеся вследствие нее мочевыделительные расстройства требуют особого внимания и использования современных методов диагностики и коррекции нарушений мочеиспускания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В сентябре 2020 г. в отделение медицинской реабилитации ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань) поступил *пациент N*, 16 лет, для прохождения реабилитации. Из анамнеза стало известно, что в середине июня 2020 г. он нырнул в воду и получил травму шейного отдела позвоночника. Больной был экстренно госпитализирован в ГКБ г. Казани с травмой шейного отдела позвоночника. Выполнены рентгеновская КТ головного мозга, шейного отдела позвоночника, органов грудной клетки, МРТ шейного отдела позвоночника. В результате диагностированы: *Перелом тела С4 позвонка, перелом тела С5 позвонка, компрессионный со смещением в спинномозговой канал, перелом-вывих. Признаки ушиба спинного мозга С3–С7, полный ликворный*

блок на уровне С5–С6. Перелом верхнего суставного отростка С6 позвонка справа, перелом 1 ребра справа.

Произведена операция: передний корпородез С4–С6 металлической пластиной и «межтеловым» мешком. По данным УЗИ мочевого пузыря — 50 мл, контуры четкие, конкрементов нет. Предстательная железа — 15 см³, контуры ровные, границы четкие, паренхима изоэхогенная, эхоструктура однородная.

Пациент осмотрен урологом, выставлен диагноз: *Нейрогенный мочевой пузырь. Хроническая задержка мочи.* Рекомендованы проведение физиотерапии (электростимуляция мышц промежности, электросон), тамсулозин в дозе 0,4 мг 1 раз в день, уретральный катетер Фолея и интермиттирующая катетеризация. В сентябре 2020 г. пациента перевели в отделение медицинской реабилитации ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ».

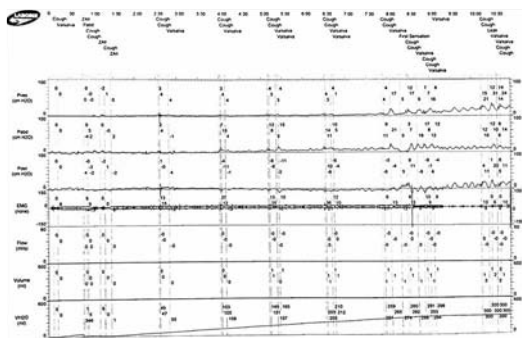
При поступлении он жаловался на тетрапарез, отсутствие позывов к мочеиспусканию, невозможность самостоятельно мочиться, периодическое подтекание мочи, частое повышение АД и головокружение. Пациент был осмотрен неврологом, нейроурологом, терапевтом и врачом-реабилитологом. С учетом неврологических, уродинамических и сердечно-сосудистых нарушений выполнены комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) больного, общий (ОАК) и биохимический (БХ) анализы крови, общий анализ мочи (ОАМ), анализ мочи по Нечипоренко, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ спинного мозга и ретроградная цистометрия с электромиографией (ЭМГ) мышц промежности, ведение учета диуреза. Для оценки уровня тревожности использована Шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина.

Показатели ОАК, ОАМ, БХ были в пределах нормы. При УЗИ почки увеличены, область ворот утолщена, эхогенность повышена, дифференциация корково-мозгового слоя повышена, чашечно-лоханочная система малоструктурна. В паренхиме — множественные анэхогенные кистозные образования и множественные гиперэхогенные включения без акустических теней в обеих почках. Мочевой пузырь — 240 мл, заполнение не тугое, стенки не утолщены, содержимое прозрачное.

МРТ спинного мозга показала состояние после фиксации, определялись дислокация тел С3, С4, неполный разрыв спинного мозга на уровне С4, С5, ниже — признаки кистозно-атрофических изменений до уровня С7.

Уродинамическое исследование (*рис. 1*) выполняли на аппарате Laborie (Канада). С самого начала на графике стали отмечаться произвольные сокращения детрузора, при этом наблюдалось увеличение показателей ЭМГ, регистрирующих импульсы мышц тазового дна. Первые общие

Рис. 1. График уродинамического исследования до назначения терапии. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
 Fig. 1. Graph of the urodynamic study before therapy prescription. All illustrations in the paper courtesy of the authors



ощущения появились при достижении объема мочевого пузыря 296 мл (*detrusor pressura* — 5 см вод. ст.), пациент почувствовал общий дискомфорт, АД повысилось до 165/90 мм рт. ст. При достижении объема 300 мл произошла утечка жидкости, АД снизилось до 130/80 мм рт. ст.

АД стабилизировалось, после чего введение раствора возобновили, однако оно вновь поднялось и усилились сокращения мышц промежности, произошла утечка жидкости, исследование было прекращено. За все время исследования позывы к мочеиспусканию отсутствовали. По результатам исследования стало известно, что максимальное детрузорное давление составило 20 см вод. ст.

Показатель реактивной тревожности по Шкале самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина — 55 баллов, личностной тревожности — 51 балл, что свидетельствовало о высокой тревожности пациента.

На основании данных КУДИ выставили диагноз: *Нейрогенный мочевой пузырь. Асенсорная гиперактивность детрузора. Детрузорно-сфинктерная диссинергия. Ишурия парадоксальная. Поликистоз почек. Автономная дизрефлексия.*

Пациенту назначили индивидуальную программу реабилитации, включавшую в себя поведенческую терапию (ограничение употребления кофеин-содержащих, острых, солевых продуктов, особый режим приема жидкости). Контроль употребления этих продуктов, а также соблюдение режима приема жидкости способствовали более медленному наполнению мочевого пузыря и, как следствие, снижению риска непроизвольного сокращения детрузора.

Медикаментозная терапия заключалась в приеме М-холинolitика (троспия хлорида) в дозе 15 мг 3 раза в сутки. Препарат уменьшает тонус гладкой мускулатуры детрузора и способность сокращаться. Для снижения инфравезикального сопротивления, характерного для детрузорно-сфинктерной диссинергии, пациенту назначили α1-адреноблокатор (доксазозин) в дозе 2 мг один раз в сутки, для опорожнения мочевого пузыря применяли интермиттирующую катетеризацию 6 раз в сутки.

Для дополнительного ингибирования непроизвольных сокращений детрузора выполняли стимуляцию нервов тазового дна на аппарате «Амплипульс»: вид тока — синусоидальный модулированный, один электрод (катод) располагали над лоном, второй (анод) — в пояснично-крестцовой области; применяли синусоидальные модулированные токи с частотой 80 Гц глубиной 100%, длительность полупериодов — 6 секунд, продолжительность процедуры — 15 минут.

Для укрепления общего состояния здоровья больному назначили ЛФК, массаж и психотерапию.

Через 2 месяца с целью оценки уродинамики проведены повторная консультация нейроуролога, КУДИ, опрос по Шкале самооценки уровня тревожности. На фоне лечения эпизоды повышения АД стали реже, парадоксальная ишурия прекратилась, самочувствие пациента улучшилось. Больной катетеризовался 6 раз в сутки, средний объем выпущенной мочи составил 340 мл.

При повторном КУДИ (рис. 2) мочевой пузырь заполнили до 495 мл, после чего произошла утечка мочи, при заполнении позывы к мочеиспусканию отсутствовали. АД составило 120/75 мм рт. ст. и на протяжении всего исследования не превышало эти значения. По результатам исследования стало известно, что максимальное детрузорное давление было 6 см вод. ст. Мочевой пузырь пациента переведен в атоничное состояние. Отмечена положительная динамика (табл.).

Показатель реактивной тревожности — 38 баллов, личностной тревожности — 43 балла, что свидетельствовало об умеренной тревожности пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

При поражении шейного и верхнего грудного отделов спинного мозга происходит потеря тормозного влияния центра, расположенного в головном мозге, что приводит к гиперактивности детрузора и развитию гиперактивного мочевого пузыря [12]. В то же время может возникнуть детрузорно-сфинктерная диссинергия, данное состояние характеризуется нарушением координации между детрузором и сфинктерами уретры и является наиболее опасной формой

Рис. 2. График уродинамического исследования после терапии
 Fig. 2. Graph of urodynamic study after therapy

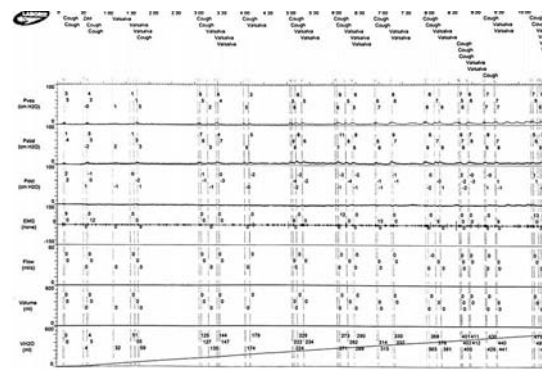


Таблица / Table

Сравнение функционирования мочевого пузыря до и после терапии
 Comparison of bladder function before and after therapy

Показатель	До терапии	После терапии
Наличие позывов к мочеиспусканию	Нет	Нет
Парадоксальная ишурия	Есть	Нет
Объем мочевого пузыря, мл	300	495
Артериальное давление, мм рт. ст.	165/90	120/75
<i>Vesicae pressura</i> , см вод. ст.	31	10
<i>Abdominis pressura</i> , см вод. ст.	21	11
<i>Detrusor pressura</i> , см вод. ст.	20	6

нарушения мочеиспускания из-за сочетания высокого внутрипузырного давления и функциональной инфравезикальной обструкции [21, 22].

Снижение внутрипузырного давления позволяет пациенту удержать мочу в мочевом пузыре, не допуская развития пузырно-мочеточникового рефлюкса и является профилактическим мероприятием в отношении вторичной инфекции, а также предотвращает гидротрансформацию почек и верхних мочевыводящих путей, которая может привести к хронической болезни почек и переводу пациента на ЗПП.

Данные, полученные при КУДИ, позволили увидеть истинную картину уродинамического нарушения, на основании которой была применена индивидуально подобранная комп-

лексная терапия, включавшая в себя поведенческую, медикаментозную, физио-, и психотерапию, ЛФК, массаж.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) дает возможность оценить состояние мочевыводящих путей и выстроить программу реабилитации.

Коррекция нейрогенного мочевого пузыря у пациента с позвоночно-спинномозговой травмой заключалась в назначении индивидуальной программы реабилитации с учетом данных, полученных при КУДИ.

Мультидисциплинарный подход, участие уролога позволяло повысить качество реабилитации пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Osama N., Venkataraman S., Ameer E., Abhishek B. Change in urodynamic pattern and incidence of urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury practicing clean self-intermittent catheterization. *J. Spinal Cord Med.* 2020; 43(3): 347–52. DOI: 10.1080/10790268.2018.1512729
- Jazayeri S.B., Beygi S., Shokraneh F., Hagen E.M. et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Eur. Spine J.* 2015; 24(5): 905–18. DOI: 10.1007/s00586-014-3424-6
- Морозов И.Н., Млявях С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор). *Медицинский альманах.* 2011; 4(17): 157–9. [Morozov I.N., Mlyavikh S.G. Epidemiology of spinal cord injury (review). *Medical Almanac.* 2011; 4(17): 157–9. (in Russian)]
- Амиров А.Р. Методы консервативного лечения гиперреактивного мочевого пузыря у женщин. *Практическая медицина.* 2019; 17(4): 20–3. [Amirov A.R. Methods of conservative treatment of overactive bladder in women. *Practical Medicine.* 2019; 17(4): 20–3. (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-20-23
- Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д. Применение биологической обратной связи в реабилитации лиц с травматической болезнью спинного мозга. *Доктор.Ру.* 2019; 6(161): 31–5. [Bodrova R.A., Zakamyrdina A.D. Biofeedback in rehabilitation for people with traumatic spinal cord injury. *Doctor.Ru.* 2019; 6(161): 31–5. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-31-35
- Cameron A.P., Lai J., Saigal C.S., Clemens J.Q.; NIDDK Urological Diseases in America Project. Urological surveillance and medical complications after spinal cord injury in the United States. *Urology.* 2015; 86(3): 506–10. DOI: 10.1016/j.urology.2015.06.005
- Noe B.B., Stapelfeldt C.M., Parner E.T., Mikkelsen E.M. Survival after traumatic spinal cord injury in Denmark: a hospitalbased study among patients injured in 1990–2012. *Spinal Cord.* 2017; 55(4): 373–7. DOI: 10.1038/sc.2016.154
- Welk B., Liu K., Sharif S.Z. The use of urologic investigations among patients with traumatic spinal cord injuries. *Res. Rep. Urol.* 2016; 8: 27–34 DOI: 10.2147/RRU.S99840
- Welk B., Liu K., Winick-Ng J., Sharif S.Z. Urinary tract infections, urologic surgery, and renal dysfunction in a contemporary cohort of traumatic spinal cord injured patients. *NeuroUrol. Urodynamics.* 2017; 36(3): 640–7. DOI: 10.1002/nau.22981
- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(5): 269–84. DOI: 10.1038/nrmicro3432
- Gao Y., Danforth T., Ginsberg D.A. Urologic management and complications in spinal cord injury patients: a 40- to 50-year follow-up study. *Urology.* 2017; 104: 52–8. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.006
- Wyndaele J.J. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *Nat. Rev. Urol.* 2016; 13: 705–14. DOI: 10.1038/nrurol.2016.206
- Салюков Р.В., Колмаков А.С., Мартов А.Г. Инфекция мочевыводящих путей у больных с позвоночно-спинномозговой травмой: обзор литературы. *Consilium Medicum.* 2016; 18(7): 60–5. [Salyukov R.V., Kolmakov A.S., Martov A.G. Urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Consilium Medicum.* 2016; 18(7): 60–5. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.7.60-65
- Edokpolo L.U., Foster H.E. Jr. Renal tract ultrasonography for routine surveillance in spinal cord injury patients. *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2013; 19(1): 54–60. DOI: 10.1310/sci1901-54
- Schlieper G., Hess K., Floege J., Marx N. The vulnerable patient with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2016; 31(3): 382–90. DOI: 10.1093/ndt/gfv041
- Chillon J.M., Massy Z.A., Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2016; 31(10): 1606–14. DOI: 10.1093/ndt/gfv315
- Мухин Н.А., ред. *Нефрология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с. [Mukhin N.A., ed. *Nephrology: national guide.* M.: GEOTAR-Media; 2009. 720 p. (in Russian)]
- Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017; 390(10105): 1888–917. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2
- Stanifer J.W., Muir A., Jafar T.H., Patel U.D. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2016; 31(6): 868–74. DOI: 10.1093/ndt/gfv466
- Ульянин М.Ю., Амиров А.Р., Хасанова М.И., Гайнуллов А.Н. и др. Видео лапароскопическая нефрэктомия у живого донора для родственной трансплантации. *Практическая медицина.* 2019; 17(6–2): 90–3. [Ulyanin M.Yu., Amirov A.R., Khasanova M.I., Gaynullov A.N. et al. Video laparoscopic nephrectomy in a living donor for related transplantation. *Practical Medicine.* 2019; 17(6–2): 90–3. (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-90-93
- Иванова Г.Е., Комаров А.Н., Кривобородов Г.Г., Салюков Р.В. и др. Периодическая катетеризация мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции мочеиспускания на фоне посттравматической миелопатии. М.; 2014. 24 с. [Ivanova G.E., Komarov A.N., Krivoborodov G.G., Salyukov R.V. et al. Periodic bladder catheterization with neurogenic dysfunction of urination against the background of post-traumatic myelopathy. M.; 2014. 24 p. (in Russian)]
- De Groat W.C., Griffiths D., Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr. Physiol.* 2015; 5(1): 327–96. DOI: 10.1002/cphy.c130056

Поступила / Received: 31.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2022

Об авторах / About the authors

Амиров Анвар Рифович / Amirov A.R. — ассистент кафедры реабилитологии и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-уролог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; врач-уролог Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. 410012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 8249-7918. <https://orcid.org/0000-0002-8197-8881>. E-mail: Opp-box@yandex.ru

Бодрова Резеда Ахметовна / Bodrova, R.A. — д. м. н., доцент, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая кафедрой реабилитологии и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; научный руководитель Центра реабилитации ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» города Казани. 410012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-5698. <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>. E-mail: Bodrovarezeda@yandex.ru

Гайнуллов Алмаз Наилевич / Gainullov, A.N. — заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138. <https://orcid.org/0000-0002-9396-9034>. E-mail: almaz.gaynullov@mail.ru

Шайхразиев Булат Мизхатович / Shaikhratiev, B.M. — главный внештатный специалист уролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, врач-уролог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138. <https://orcid.org/0000-0003-4297-8018>. E-mail: Shaikh-bull@mail.ru

Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом

О.В. Москалец

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать возможность развития отсроченной гипоиммуноглобулинемии после курса иммуносупрессивной терапии.

Основные положения. Представлено клиническое наблюдение, когда у пациентки с болезнью Шёгрена и MALT-лимфомой, получавшей в течение нескольких лет ритуксимаб, постепенно сформировался селективный дефицит иммуноглобулина А. Это сопровождалось существенным увеличением частоты эпизодов затяжных острых респираторных инфекций. Механизмы формирования стойкого вторичного дефицита антител после иммуносупрессивной терапии до сих пор не изучены и, по-видимому, гетерогенны. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с первичными иммунодефицитами.

Заключение. Данное клиническое наблюдение подтверждает, что, выбирая ритуксимаб или другие антиВ-клеточные препараты в качестве средств базисной терапии, нужно помнить о возможном развитии гипоиммуноглобулинемии как в процессе лечения, так и в отдаленном периоде. Перед началом лечения ритуксимабом следует обязательно определять исходные уровни сывороточных иммуноглобулинов для оценки риска инфекционных осложнений и выявления первичных иммунодефицитов и проводить их мониторинг даже после отмены препарата, особенно при развитии инфекционной патологии.

Ключевые слова: ритуксимаб, дефицит антител, иммуноглобулин А, синдром Шёгрена, лимфома.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Москалец О.В. Селективный дефицит иммуноглобулина А в отдаленном периоде после терапии ритуксимабом. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 63–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66

Selective Immunoglobulin A Deficiency that Developed in the Long-Term Period after Rituximab Therapy

O.V. Moskalets

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy; 61/2 Schepkina Str., Moscow Russian Federation 115054

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate the possibility of developing late-onset hypoimmunoglobulinemia after a course of immunosuppressive therapy.

Key points. A clinical observation is presented when a selective immunoglobulin A deficiency gradually developed in a patient with Sjögren's disease and MALT-lymphoma, who received rituximab for several years. It was associated with increased frequency of acute respiratory infections. The molecular mechanisms of secondary antibody deficiencies followed by immunosuppressive therapy are virtually unknown and are likely to be heterogenous. It is necessary to carry out a differential diagnosis with primary immunodeficiencies.

Conclusion. This clinical observation confirms that when choosing rituximab or other anti-B-cell drugs as basic therapy, one should be aware of the possible development of hypoimmunoglobulinemia both during treatment and in the long-term period. Before starting treatment with rituximab, one must determine the initial levels of serum immunoglobulins to assess the risk of infectious complications and identify primary immunodeficiencies and monitor them even after discontinuation of the drug, particularly in patients with infections.

Keywords: rituximab, antibody deficiency, immunoglobulin A, Sjogren's syndrome, lymphoma.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Moskalets O.V. Selective Immunoglobulin A Deficiency that Developed in the Long-Term Period after Rituximab Therapy. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 63–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-63-66

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в клиническую практику активно внедряются генно-инженерные биопрепараты. Одним из первых появился ритуксимаб — химерное моноклональное антитело, обладающее специфичностью к антигену CD20, который экспрессируется на клеточной мембране пре-В- и зрелых В-лимфоцитов. Сначала его стали использовать для лечения неходжкинских лимфом. В дальнейшем показания к применению расширились. В настоящее время он официально разрешен для лечения ревматоидного артрита, гранулематозного и микроскопического полиангиита, вульгарной пузырчатки. Кроме того, накапливает-

ся опыт его применения и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: системной красной волчанке, системной склеродермии, синдроме/болезни Шёгрена [1].

В процессе лечения происходит истощение пула зрелых В-лимфоцитов на периферии (как циркулирующих, так и связанных с лимфоидной тканью). Продолжительность эффекта деплеции составляет 24 недели и более, а восстановление периферического пула происходит через 6–12 месяцев после завершения курса лечения [2].

Ранее считалось, что ритуксимаб не влияет или слабо влияет на зрелые плазматические клетки, секретирующие

✉ Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — E-mail: 6816000@mail.ru



иммуноглобулины [3]. В дальнейшем оказалось, что на фоне лечения может развиваться транзиторная гипоиммуноглобулинемия, и более того, появились данные, что дефицит антител в ряде случаев возникает уже после завершения курса лечения [4–6]. О распространенности данного феномена и сроках его развития судить сложно, так как сведений в литературе не так уж много, а в рутинной практике при лечении генно-инженерными биопрепаратами мониторинг уровней сывороточных иммуноглобулинов, к сожалению, проводится нечасто [7].

Ниже приводится клиническое наблюдение, которое иллюстрирует возможность развития селективного дефицита IgA через несколько лет после завершения курса лечения ритуксимабом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Г., 56 лет, с 2005 г. стала отмечать боли в лучезапястных, локтевых суставах, сухость во рту, ощущение рези в глазах. В общем анализе крови периодически отмечалась лейкопения до $2,9 \times 10^9/\text{л}$. В 2006 г. у нее выявлен рак правой молочной железы T1N1M0, проведена правосторонняя радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией и полихимиотерапией (4 курса: доксорубин + фторурацил + циклофосфан).

В 2008 г. из-за нарастания интенсивности артралгий и «сухого синдрома», появления припухлости в области околоушных слюнных желез больная была госпитализирована в ЦРБ по месту жительства, установлен диагноз болезни Шёгрена, осложненной В-клеточной MALT-лимфомой околоушных слюнных желез. Диагноз лимфомы поставлен на основании данных УЗИ слюнных желез, морфологического и иммуноморфологического исследования биоптатов околоушных и малых слюнных желез.

Пациентка получала терапию ритуксимабом 500 мг в/в капельно и преднизолоном 500 мг в/в капельно, выписана с улучшением состояния (уменьшились артралгии и проявления «сухого синдрома»).

В дальнейшем больная наблюдалась в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» и ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», прошла 4 курса R-CHOP, затем продолжалась монотерапия ритуксимабом по 500 мг 1 раз в 4 месяца до марта 2013 г., потом был перерыв в течение 1 года из-за отсутствия препарата, в этот период пациентка по назначению ревматолога получала 4 мг метилпреднизолона через день.

В 2014 г., по данным гистологического и иммуногистохимического исследования, опухолевая лимфоидная пролиферация отсутствовала, но ревматолог принял решение снова назначить ритуксимаб для продолжения лечения болезни Шёгрена.

В августе 2015 г. из-за частых ОРВИ (до 8 раз в год), затяжных риносинуситов и выраженного снижения уровня сывороточного IgA курс был прекращен, больная продолжала получать 4 мг метилпреднизолона через день.

В декабре 2017 г. в связи с жалобами на нарастание болезненного синдрома, сухости во рту и рези в глазах ее направил

ли к аллергологу-иммунологу для исследования иммунного статуса и решения вопроса о возможности возобновления терапии ритуксимабом.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Суставы визуально не изменены, движения в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушались. ЧСС — 76 в мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления в норме.

УЗИ: лимфатические узлы шеи и подчелюстные не увеличены, патологические образования мягких тканей передне-боковых отделов шеи не визуализировались, диффузные невыраженные изменения слюнных желез, диффузные изменения щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита.

Биопсия малой слюнной железы: признаки опухолевого роста не обнаружены.

Консультация гематолога: MALT-лимфома слюнных желез, состояние после монотерапии ритуксимабом, ремиссия. В настоящее время в специфической терапии не нуждается.

Лабораторные исследования. Результаты общих анализов крови и мочи в пределах нормы. Уровень СРБ тоже в норме, антиядерные антитела положительные, анти-SS-A — 90,7 ЕД/мл (норма: 0–15 ЕД/мл), анти-SS-B — 1,8 ЕД/мл (норма: 0–15 ЕД/мл), ревматоидный фактор — 61,5 ЕД/мл (норма: 0–30 ЕД/мл). Субпопуляции лимфоцитов: CD3⁺ — 81% (норма: 55–85%), CD3⁺CD4⁺ — 29% (норма: 31–49%), CD3⁺CD8⁺ — 51% (норма: 19–37%), CD3⁺CD16/56⁺ — 11% (норма: 6–20%), CD19⁺ — 5% (норма: 5–19%). Уровень IgG — 11,8 г/л (норма: 7,5–18,0 г/л), IgM — 3,2 г/л (норма: 0,5–2,5 г/л), концентрация IgA существенно снижена — до 0,035 г/л (норма: 0,7–3,5 г/л).

На консультации у иммунолога больная предъявила результаты ранее проведенных исследований содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови. Уровни IgG и IgM все время были в пределах нормы. Результаты лабораторного мониторинга содержания IgA представлены в *таблице*.

С учетом низкой активности болезни Шёгрена, отсутствия прогрессирования MALT-лимфомы и риска возобновления инфекционных осложнений на фоне терапии ритуксимабом рекомендовано от лечения данным препаратом воздержаться. Больной увеличили дозу метилпреднизолона до 4 мг ежедневно, отмечался положительный эффект.

В дальнейшем у нее регулярно проводили мониторинг уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, содержание IgA оставалось критически низким, что подтверждает необратимость изменения его продукции.

В декабре 2019 г. в связи с нарастанием сухости во рту и рези в глазах принято решение о возобновлении курсовой терапии ритуксимабом (инфекционный синдром уже

Таблица / Table

Содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови у пациентки Г. в динамике
Changes in serum immunoglobulin A in patient G. over time

Показатель	2008 г.	2009 г.	2011 г.	2012 г.	2016 г.	2017 г.
Уровень иммуноглобулина А у пациентки	64 МЕ/мл	17 МЕ/мл	13 МЕ/мл	6 МЕ/мл	0,47 г/л	0,035 г/л
Референсный интервал	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	55–250 МЕ/мл	0,7–3,5 г/л	0,7–3,5 г/л

в течение 2 лет отсутствовал), но из-за пандемии COVID-19 лечение пришлось отложить. С августа 2020 г. пациентка получает ритуксимаб (первый курс — 1000 мг, затем по 500 мг 1 раз в 6 месяцев), наблюдается положительная клиническая динамика, за этот период зафиксированы лишь 2 легких эпизода острых респираторных инфекций, что позволяет продолжать лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка Г. в течение нескольких лет получала ритуксимаб. Следует отметить, что если неходжкинские лимфомы считаются прямым показанием к применению данного препарата, то его назначение при болезни Шёгрена до сих пор остается *off label*, является предметом дискуссий, а результаты лечения весьма неоднозначны [1, 8, 9]. В частности, мало данных о долгосрочных (более 1 года) результатах терапии ритуксимабом и результатах его назначения при наличии лимфомы.

Развитие гипоиммуноглобулинемии в процессе курсового лечения ритуксимабом — достаточно распространенное явление, особенно при длительной терапии. Чаще наблюдается снижение уровня IgG, несколько реже — IgM, существенно реже — IgA [5, 10]. Вопрос, почему чаще встречается снижение содержания именно IgG, до сих пор остается открытым. Если появление дефицита антител на фоне лечения ритуксимабом объяснимо, то конкретные механизмы развития вторичной гипоиммуноглобулинемии в отдаленные сроки после завершения лечения ритуксимабом до сих пор не выяснены. Вероятно, имеют значение такие факторы, как доза препарата, количество инфузий и интервалы между ними, а также особенности течения самого аутоиммунного заболевания [6, 10, 11].

Вполне возможно, что ритуксимаб каким-то образом у генетически предрасположенных пациентов запускает механизмы, аналогичные развитию первичных иммунодефицитов («врожденных ошибок иммунитета»). В итоге это может приводить к нарушению переключения лимфоцитов на синтез того или иного класса иммуноглобулинов (в данном случае IgA) или к нарушению созревания Ig-продуцирующих лимфоцитов.

Безусловно, всегда следует проводить дифференциальный диагноз с первичными иммунодефицитами. Нередко подобные пациенты годами наблюдаются у врачей других специальностей, прежде чем им поставят правильный диагноз [12]. Такой вариант первичного иммунодефицита, как селективный дефицит IgA, в 80–90% случаев протекает бессимптомно, а в остальных случаях может носить разные клинические «маски»: инфекции респираторного тракта или ЖКТ, аллергопатология, аутоиммунные заболевания, реже — лимфопролиферативные заболевания.

Существует мнение, что у этих больных выше риск неопластической трансформации [13].

В данном случае сочетание болезни Шёгрена с MALT-лимфомой и наличие рака молочной железы в анамнезе вполне могли бы уложиться в указанный диагноз. Однако у пациентки исходный уровень IgA (2008) был нормальным. Это свидетельствует в пользу того, что его дефицит развился

вторично. Обращает на себя внимание, что через год после отмены препарата (в 2016 г.) наметилась отчетливая тенденция к повышению содержания IgA, но в 2017 г. (то есть более чем через 2 года после отмены препарата) можно было констатировать, что развился селективный дефицит IgA. В то же время содержание В-лимфоцитов полностью восстановилось.

Хорошо известно, что у многих пациентов с дефицитом антител могут возникать инфекционные осложнения, увеличивается частота летальных исходов. Однако наряду с работами, в которых показано, что наличие и степень гипогаммаглобулинемии при терапии ритуксимабом коррелируют с риском и тяжестью инфекционного синдрома и летальностью [6, 11, 14, 15], есть и сообщения об отсутствии такой взаимосвязи [10, 16, 17]. Нередко даже при выраженном дефиците антител инфекционный синдром длительное время отсутствует [4].

Четких инструкций по тактике ведения больных со вторичным дефицитом антител (кого и как лечить) на сегодняшний день не существует. Безусловно, при развитии тяжелых инфекционных осложнений необходима заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным, а продолжительность антимикробной терапии должна быть больше. При снижении уровня IgG и отсутствии инфекционного синдрома профилактическое введение иммуноглобулинов является спорным, нет четких критериев, при каком уровне IgG следует их назначать, хотя есть данные, что это снижает риск тяжелой инфекционной патологии [7].

При селективном дефиците IgA (и первичном, и вторичном), как правило, тяжелые инфекционные осложнения не наблюдаются, поэтому заместительная терапия иммуноглобулинами не проводится.

Надо еще учитывать, что у некоторых пациентов могут вырабатываться антитела к собственному IgA, поэтому при переливании цельной крови или плазмы, а также применении препаратов иммуноглобулинов (особенно при лечении Пентаглобином, препаратом с достаточно высоким содержанием IgA) могут возникать анафилактические реакции.

К сожалению, зарегистрированных диагностических наборов для определения антител к IgA на сегодняшний день нет. Кроме того, нельзя исключить, что в дальнейшем могут уменьшаться уровни иммуноглобулинов других классов, и тогда встанет вопрос о проведении заместительной терапии, поэтому мониторинг концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови крайне важен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что, выбирая ритуксимаб или другие антиВ-клеточные препараты в качестве средств базисной терапии, нужно помнить о возможном развитии гипоиммуноглобулинемии как в процессе лечения, так и в отдаленном периоде. Перед началом лечения ритуксимабом следует обязательно определять исходные уровни сывороточных иммуноглобулинов для оценки риска инфекционных осложнений и выявления первичных иммунодефицитов и проводить их мониторинг даже после отмены препарата, особенно при развитии инфекционной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Лила А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(1): 7–17. [Nasonov E.L., Lila A.M. Rituximab and other anti-B-cell agents in immunemediated inflammatory rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(1): 7–17 (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17

2. Maloney D.G. Mechanisms of action of rituximab. *Anticancer Drugs*. 2001; 12(suppl.2): S1–4.
3. Hofmann K., Clauser A.-K., Manz R.A. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol*. 2018; 9: 835. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00835
4. Sacco K.A., Abraham R.S. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*. 2018; 10(8): 713–28. DOI: 10.2217/imt-2017-0178

5. Москалец О.В. Отсроченная гипогаммаглобулинемия при терапии ритуксимабом. Казанский медицинский журнал. 2019; 100(2): 288–94. [Moskalets O.V. Late-onset hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. Kazan Medical Journal. 2019; 100(2): 288–94 (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2019-288
6. Roberts D.M., Jones R.B., Smith R.M., Alberci F. et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J. Autoimmun. 2015; 57: 60–5. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
7. Barmettler S., Ong M.-S., Farmer J.R., Choi H. et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk and mortality with rituximab. JAMA Netw. Open. 2018; 1(7): e184169. DOI: 10/1001/jamanetworkopen.2018.4169
8. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11: 2891–2904. DOI: 10.2147/DDDT.S139248
9. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A., Kroese F.G.M. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. Clin. Immunol. 2017; 182: 6271. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002
10. Kridin K., Ahmed A.R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. Autoimmunol. Rev. 2020; 19(3): 102466. DOI: 10.1016/j.autorev.2020.102466
11. Christou E.A.A., Giardino G., Worth A., Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab. Int. Rev. Immunol. 2017; 36(6): 352–9. DOI: 10.1080/08830185.2017.1346092
12. Москалец О.В., Яздовский В.В., Никитина Н.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. Альманах клинической медицины. 2016; 44(6): 790–5. [Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Nikitina N.V. A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44(6): 790–5 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795
13. Москалец О.В. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит. Казанский медицинский журнал. 2017; 98(5): 809–13. [Moskalets O.V. Immunoglobulin A and its selective deficiency. Kazan Medical Journal. 2017; 98(5): 809–13 (in Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-809
14. Kado R., Sanders G., McCune W.J. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. Curr. Opin. Rheumatol. 2017; 29(3): 228–33. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000377
15. Shah S., Jaggi K., Greenberg K., Geetha D. Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin. Kidney J. 2017; 10(4): 470–4. DOI: 10.1093/ckj/sfx014
16. Marco H., Smith R.M., Jones R.B., Guerry M.J. et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC Mucosclelet. Disord. 2014; 15: 178. DOI: 10/1186/1471-2474-15-178
17. Einarsson J.T., Evert M., Geborek P., Saxne T. et al. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections and drug antibodies. Clin. Rheumatol. 2017; 36(12): 2743–50. DOI: 10.1007/s10067-017-3848-6

Поступила / Received: 11.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.09.2022

Об авторе / About the author

Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 115054, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4708-7552. E-mail: 6816000@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АД	— артериальное давление	ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
АлАТ	— аланинаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
в/м	— внутримышечно	СД	— сахарный диабет
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	Т4	— тироксин
ГКС	— глюкокортикостероиды	ТТГ	— тиреотропный гормон
ДИ	— доверительный интервал	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФГДС,	
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЭГДС	— фиброгастроуденоскопия, эзофагогастроуденоскопия
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИФН	— интерферон	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛФК	— лечебная физкультура	СРБ	— С-реактивный белок
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		