ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2021 год

Архивъ внутренней медицины

The Russian Archives of Internal Medicine

ТОМ 11
№ 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — *д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)*

Айнабекова Баян Алькеновна — *д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)*

Ватутин Николай Тихонович — *д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)*

Виноградский Борис Викторович — *д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)*

Гендлин Геннадий Ефимович — *д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)*

Дворецкий Леонид Иванович — *д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)*

Заугольникова Татьяна Васильевна — *к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)*

Карабиненко Александр Александрович — *д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)*

Карпов Игорь Александрович — *д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)*

Малявин Андрей Георгиевич — *д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)*

Матвиевский Александр Сергеевич — *к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)*

Медведев Владимир Эрнстович — *к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)*

Михин Вадим Петрович — *д.м.н., профессор, Курский государственных медицинский университет (Курск, Россия)*

Никитин Игорь Геннадиевич — *д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)*

Никифоров Виктор Сергеевич — *д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)*

Ребров Андрей Петрович – *д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)*

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — *д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)*

Стаценко Михаил Евгеньевич — *д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)*

Супонева Наталья Александровна – *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Ткачева Ольга Николаевна — *д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)*

Хохлачева Наталья Александровна — *д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)*

Чесникова Анна Ивановна — *д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)*

Ягода Александр Валентинович — *д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)*

Якушин Сергей Степанович — *д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)*

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — *д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)*

Васюк Юрий Александрович — *д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)*

Игнатенко Григорий Анатольевич — *д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)*

Мазуров Вадим Иванович — *д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)*

Малеев Виктор Васильевич — *д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)*

Насонов Евгений Львович — *д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)*

Никитин Юрий Петрович — *д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)*

Скворцова Вероника Игоревна — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)*

Терентьев Владимир Петрович — *д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)*

Трошина Екатерина Анатольевна — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)*

Тюрин Владимир Петрович — *д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)*

ХохловАлександрЛеонидович — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)*

Шляхто Евгений Владимирович — *д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)*

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Архивъ внутренней медицины

THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ФЕВРАЛЬ 2021 (№ 1(57))

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор
Ефремова Елена Владимировна, *к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)*

Научный консультант
Федоров Илья Германович, *к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Верстка
Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы
Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-1

THE EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Deputy Editor-in-Chief — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — *Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)*
Bayan A. Ainabekova — *Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)*
Nikolai T. Vatutin — *Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk , Ukraine)*
Boris V. Vinogradsky — *Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)*
Gennady E. Gendlin — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*
Leonid I. Dvoretsky — *Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)*
Tatyana V. Zaugonlikova — *Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)*
Alexander A. Karabinenko — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*
Igor A. Karpov — *Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)*
Andrey G. Malyavin — *Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)*
Alexander S. Matveevskii — *Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)*
Vladimir E. Medvedev — *Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)*
Vadim P. Mikhin — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)*
Igor G. Nikitin — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*
Victor S. Nikiforov — *Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)*
Andrey P. Rebrov – *Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)*
Rustam I. Saifutdinov — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)*
Mikhail E. Statsenko — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)*
Nataliya A. Suponeva – *doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)*
Olga N. Tkacheva — *Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*
Natalia A. Hohlacheva — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)*
Anna I. Chesnikova — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)*
Alexander V. Yagoda — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)*
Sergey S. Yakushin — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)*

Editorial council

Sergey A. Boitsov — *Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federstion (Moscow, Russia)*
Yury A. Vasyuk — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)*
Grigory A. Ignatenko — *Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)*
Vadim I. Mazurov — *Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)*
Victor V. Maleev — *Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Rusia)*
Evgeny L. Nasonov — *Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)*
Yuri P. Nikitin — *Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)*
Veronica I. Skvortsova — *Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)*
Vladimir P. Terentev — *Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)*
Ekaterina A. Troshina — *Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)*
Vladimir P. Tiurin — *Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)*
Alexander L. Khokhlov — *Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)*
Evgeny V. Shliakhto — *Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)*

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.

Архивъ внутренней медицины

THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
FEBRUARY 2021 (№ 1(57))

FOUNDER AND PUBLISHER
«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER
Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR
Elena V. Efremova, *Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)*

SCIENTIFIC CONSULTANTS
Ilya G. Fedorov — *Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)*

PAGE-PROOFS
Kotov Vitaly

ADVERTISING
Badiak Alina
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»
«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-1

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

А.П. Ребров, М.А. Тяпкина, Н.А. Кошелева
Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и прием НПВП: реальная клиническая практика 5

С.В. Тополянская, Т.А. Елисеева, Н.А. Балясникова, О.Н. Вакуленко, Л.И. Дворецкий
Особенности композиционного состава тела у долгожителей с ИБС 11

А.Г. Малявин, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова
Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов 22

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.В. Петрова
Личностные особенности и механизмы адаптации больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью 34

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина, А.В. Воробьева, А.М. Фаррахов
Клинико-функциональная характеристика хронической дуоденальной недостаточности 43

Разбор клинических случаев

Е.Ю. Кудашкина, Е.Г. Гавриленко, А.А. Якушев, Г.Г. Тотолян, Н.Н. Петренко, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин
Первичный гиперпаратиреоз с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта 51

Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин, А.Э. Багрий, И.В. Ракитская, К.Э. Могилевская, В.И. Меркурьев, А.Л. Христуленко
Случай брадикардии, развившейся на фоне гиперкалиемии у пациентки отделения амбулаторного гемодиализа 60

А.В. Ягода, А.В. Рыбас, Е.Н. Данилова, Ю.В. Громова
Паранеопластический васкулит у больной с астроцитомой головного мозга 67

Е.Н. Харламова, Ю.Ю. Карпенко
Оценка эффективности лечения ритуксимабом при системной склеродермии (клинический случай) 72

А.Е. Шкляев, А.М. Хисамутдинова, А.Г. Бессонов, О.В. Муравцева, А.В. Кобелев, С.Н. Стяжкина
Первичный гиперпаратиреоз вследствие аденомы паращитовидной железы: клиническое наблюдение 76

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

CONTENT

Original article

A.P. Rebrov, M.A. Tyapkina, N.A. Kosheleva
Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs use: real clinical practice 5

S.V. Topolyanskaya, T.A. Eliseeva, N.A. Balyasnikova, O.N. Vakulenko, L.I. Dvoretski
Features of Body Composition in Centenarians with Coronary Artery Disease 11

A.G. Malyavin, S.L. Babak, M.V. Gorbunova
Respiratory Rehabilitation for Post-Covid-19 Patients 22

E.V. Efremova, A.M. Shutov, E.V. Petrova
Personal Characteristics and Adaptation Mechanisms of Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure 34

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina, A.V. Vorobyova, A.M. Farrakhov
The Clinical and Functional Characteristics of Chronic Duodenal Insufficiency 43

Analysis of clinical cases

E.Yu. Kudashkina, E.G. Gavrilenko, A.A. Yakushev, G.G. Totolyan, N.N. Petrenko, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov, I.G. Nikitin
Primary Hyperparathyroidism with a Predominant Lesion of the Gastrointestinal Tract 51

G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, A.E. Bagry, I.V. Rakitskaya, K.E. Mogilevskaya, V.I. Merkuriev, A.L. Khristulenko
The Case of Bradycardia Occured in the Setting of Hyperkalemia in a Patient in Ambulatory Hemodialysis Department 60

A.V. Yagoda, A.V. Rybas, E. N. Danilova, Yu. V. Gromova
Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Astrocytoma of the Brain 67

E.N. Harlamova, Ju.Ju. Karpenko
Evaluation of the Efficiency of Treatment with Rituximab for Systemic Scleroderma (A Case Report) 72

A.E. Shklyaev, A.M. Khisamutdinova, A.G. Bessonov, O.V. Muravtseva, A.V. Kobelev, S. N. Styazhkina
Primary Hyperparathyroidism Due to Parathyroid Adenoma: Clinical Case 76

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-5-10 УДК 616.1-085.276-036

А.П. Ребров, М.А. Тяпкина*, Н.А. Кошелева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

ПАЦИЕНТЫ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРИЕМ НПВП: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

A.P. Rebrov, M.A. Tyapkina*, N.A. Kosheleva

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russian Federation

Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs use: real clinical practice

Резюме

Цель — изучить частоту и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии. **Материалы и методы.** Обследовано 190 пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с января по март 2020г. Исследование являлось непрерывным, анкетирование проводилось всем пациентам, госпитализированным в указанный период. В исследовании приняли участие 103 (54%) мужчины и 87 женщин, средний возраст пациентов составил 62,05 ± 11,11 года. Причиной госпитализации у большинства пациентов явилась острая коронарная патология — 116 (61%), у 34 (18%) пациентов — декомпенсация сердечной недостаточности, у 21 (11%) — различные нарушения ритма; у 15 (8%) — гипертонический криз на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии, у 4 (2%) пациентов — тромбоэмболия легочной артерии. **Результаты.** В течение месяца перед госпитализацией НПВП по различным причинам принимали 92 (48%) пациента: 42 (46%) мужчины и 50 (54%) женщин. Средний возраст пациентов, принимавших НПВП, выше, чем у пациентов, не принимавших НПВП (63,98±11,62 года и 60,20±10,27 лет, соответственно, p=0,018). Среди пациентов, вынужденных принимать НПВП в течение последнего месяца, боль в суставах, как основную причину или одну из причин приема НПВП указали 43 (47%) пациента, головную боль — 40 (43%) пациентов, боль в спине — 30 (33%) больных. У 15 (16%) пациентов причиной приема НПВП явилась зубная боль, у 14 (15%) — боль в грудной клетке, у 11 (12%) больных — мышечно-скелетные боли. Несколько причин для приема НПВП отметили 40 (43%) пациентов (в основном, сочетание суставных болей и болей в спине). **Заключение.** Почти половина пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, в течение предшествующего месяца принимали НПВП. Большая часть пациентов вынуждена принимать НПВП часто, регулярно и продолжительно. Более трети обследованных пациентов использовали различные способы введения препаратов, в том числе неоправданно частое и длительное парентеральное применение или одновременное использование различных способов введения различных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 28.10.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Для цитирования: Ребров А.П., Тяпкина М.А., Кошелева Н.А. ПАЦИЕНТЫ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРИЕМ НПВП: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 5-10. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-5-10

Abstract

Objective — to study the frequency and characteristics of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with cardiovascular diseases hospitalized in the emergency departments of cardiology. **Materials and methods**. Examined 190 patients hospitalized in the emergency cardiology departments of the State Healthcare Institution Regional Clinical Hospital of Saratov from January to March 2020. The study was

*Контакты: Мария Александровна Тяпкина, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru
*Contacts: Maria A. Tyapkina, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1860-3171

continuous, a questionnaire was conducted for all patients hospitalized during the specified period. The study involved 103 (54%) men and 87 women, the average age of the patients was 62.05 ± 11.11 years. The reason for hospitalization in most patients was acute coronary pathology — 116 (61%) patients, 34 (18%) patients — decompensated heart failure, 21 (11%) patients — various rhythm disturbances; in 15 (8%) patients — hypertensive crisis against the background of uncontrolled arterial hypertension, in 4 (2%) patients — pulmonary embolism. **Results.** During the last month, 92 (48%) patients took NSAIDs for various reasons: 42 men (46%) and 50 women (54%). The average age of patients taking NSAIDs is higher than that of patients who did not take NSAIDs (63.98 ± 11.62 years and 60.20 ± 10.27 years, respectively, p = 0.018). Among patients forced to take NSAIDs over the past month, joint pain — 43 (47%) patients, headache — 40 (43%) patients, back pain — 30 (33%) were indicated as the main cause or one of the reasons sick. In 15 (16%) patients, the reason for taking NSAIDs was toothache, in 14 (15%) patients — chest pain, musculoskeletal pain — in 11 patients (12%). Several reasons for taking NSAIDs were indicated by 40 (43%) patients, the majority — a combination of joint pain and back pain. **Conclusion**. Almost half of patients admitted to emergency cardiology departments had taken NSAIDs in the previous month. Most patients have to take NSAIDs often, regularly, for a long time. More than a third of the examined patients used various methods of drug administration, including unreasonably frequent and prolonged parenteral use or the simultaneous use of various methods of administration of various drugs.

Key words: *cardiovascular diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 28.10.2020

Accepted for publication on 24.12.2020

For citation: Rebrov A.P., Tyapkina M.A., Kosheleva N.A. Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs use: real clinical practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 5-10. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-5-10

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс

Введение

В настоящее время имеется достаточно публикаций, посвященных рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и возможным рискам развития нежелательных явлений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне приема НПВП [1-4]. Описаны возможности повышения риска развития острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда [1, 2], инсульта [3], дестабилизации артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией [4], нарастание отечного синдрома у пациентов с сердечной недостаточностью [4]. Эти данные легли в основу разработанных и опубликованных рекомендаций, алгоритмов рационального выбора и применения НПВП у пациентов с различными коморбидными заболеваниями [5]. Эти рекомендации и алгоритмы предназначены для врачей, которые должны с учетом всех рисков выбрать оптимальную стратегию применения НПВП. Однако в реальной клинической практике пациенты нередко самостоятельно начинают прием препаратов из группы НПВП и делают это без учета всех разработанных рекомендаций и алгоритмов. Причем это касается не только больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с другой коморбидностью, в том числе, хронической болезнью почек. При этом пациенты могут одновременно принимать несколько препаратов, использовать различные пути введения, с длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Ситуация усугубляется тем, что врачи нередко не имеют информации о таком самостоятельном приеме НПВП пациентами или, к сожалению, не всегда учитывают такую возможность в своей практике. Вопрос об использовании НПВП пациентами с сердечно-сосудистой коморбидностью в реальной клинической практике остается открытым.

Цель данного исследования — изучить частоту и особенности применения НПВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии.

Материалы и методы

В исследование включено 190 пациентов (87 женщин и 103 мужчины, средний возраст 62,05±11,11 года), госпитализированных в отделения экстренной кардиологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с января по март 2020г. Исследование планировалось продолжить по декабрь 2020г. для получения большой выборки пациентов с последующим анализом особенностей применения НПВП в реальной клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. К сожалению, в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) набор пациентов был приостановлен. Тем не менее, было принято решение опубликовать некоторые предварительные данные. Исследование являлось сплошным, анкетирование проводилось всем пациентам, госпитализированным в указанный период, за исключением пациентов с деменцией (23 балла и менее по Монреальской шкале когнитивной оценки [6]). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Анкета содержала вопросы, касающиеся приема препаратов из группы НПВП, в том числе о причинах применения и особенностях использования в течение месяца, предшествовавшего госпитализации.

Таблица 1. *Сердечно-сосудистая патология у обследованных пациентов*
Table 1. *The cardiovascular diseases in patients*

Показатель/ Index	Значение/ Value
Причины госпитализации, абс. (%) / The reason for hospitalization, abs (%):	
• острая коронарная патология / acute coronary pathology	116 (61%)
• декомпенсация сердечной недостаточности / decompensated heart failure	34 (18%)
• нарушения ритма / rhythm disturbances	21 (11%)
• гипертонические кризы на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии / hypertensive crisis against the background of uncontrolled arterial hypertension	15 (8%)
• тромбоэмболия ветвей легочной артерии / pulmonary embolism	4 (2%)
Клинические формы кардиальной патологии, абс. (%) / Clinical forms of cardiac pathology, abs (%):	
• артериальная гипертензия / arterial hypertension	168 (88%)
• ишемическая болезнь сердца / coronary heart disease	164 (86%)
• хроническая сердечная недостаточность / chronic heart failure	162 (85%)
• фибрилляция предсердий / atrial fibrillation	60 (32%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов без острой декомпенсации, абс. (%) / Functional class of chronic heart failure in patients without acute decompensation, abs (%):	
• I	11 (10%)
• II	50 (47%)
• III	34 (33%)
• IV	11 (10%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, предшествующий острой декомпенсации, абс (%) / Functional class of chronic heart failure preceding acute decompensation, abs (%):	
• I	0 (0%)
• II	9 (16%)
• III	39 (70%)
• IV	8 (14%)

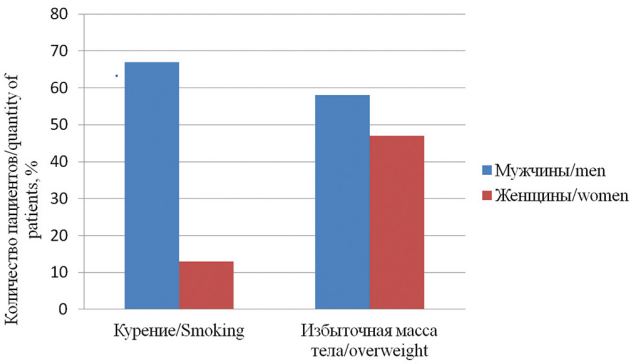


Рисунок 1. *Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола*
Figure 1. *Distribution cardiovascular risk factors in patients according to gender*

Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах в качестве антиагрегантной терапии не учитывался как прием НПВП.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Описание нормально распределенных количественных признаков представлено в виде M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для описания признаков, распределение которых отличалось от нормального, указывали медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение двух групп проводилось с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни (если распределение отличалось от нормального). Построение таблицы 2×2 (точный двусторонний критерий Фишера, критерий χ^2 с поправкой Йетса) использовали для сравнения относительных частот в двух группах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Структура кардиальной патологии у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Причиной госпитализации у большинства пациентов явились острая коронарная патология и декомпенсация сердечной недостаточности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 116 (71%) пациентов представлена острыми формами — нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. У 51 пациента из них (44%) это были первые проявления ишемической болезни сердца, у 65 пациентов (56%) — различные формы ИБС выявлялись и ранее. Диагноз острой коронарной патологии выставлялся на основании европейских рекомендаций по ведению больных с данной патологией [7,8]. На момент настоящей госпитализации у 48 (29%) пациентов диагностированы хронические формы ИБС без явлений острой коронарной недостаточности. Стенокардия напряжения как единственная форма ИБС выявлена у 12 пациентов (7%), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 36 пациентов (21%), в их числе 25 пациентов, страдающих в настоящее время стенокардией напряжения. Среди 162 пациентов, имеющих проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 56 пациентов (35%) диагностирована острая декомпенсация сердечной недостаточности [9]. У 34 пациентов из них острая декомпенсация ХСН явилась основной причиной госпитализации. II и III функциональные классы ХСН преобладали у пациентов без острой декомпенсации на момент госпитализации (47% и 33%, соответственно). У большинства пациентов с острой декомпенсацией ХСН (70%) в период, предшествующий декомпенсации, диагностировался III функциональный класс ХСН.

У пациентов, включенных в исследование, проведен анализ таких традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, как курение и избыточная масса тела. Курение на момент госпитализации зарегистрировано у 52 пациентов (27%). Курение в анамнезе отмечают 43 пациента (23%), из них 28 человек (15% от общего числа включенных в исследование) отказались от курения менее 1 года назад. Таким образом, курят

в настоящее время или прекратили курить менее года назад 80 пациентов (42%), из них 69 пациентов (86%) — мужчины. Таким образом, 69 (67%) мужчин, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, имели такой фактор сердечно-сосудистого риска, как курение. Среди женщин курение отмечено у 11 (13%), что значимо реже, чем у мужчин (p = 0,0001). Индекс курения у мужчин также был выше, чем у женщин: 20 [10; 25] и 13 [7; 15] соответственно, p=0,014. Избыточная масса тела (индекс массы тела более 25 кг/м^2) наблюдалась у 101 (53%) пациента, у 60 мужчин и 41 женщины. Распределение изученных факторов риска в зависимости от пола представлено на рисунке 1.

Сопутствующая патология в нашем исследовании анализировалась только по данным анкеты, которую пациенты заполняли самостоятельно. Интерес представляла, в том числе, информированность пациентов о нозологических формах, требующих прием НПВП. Сопутствующие заболевания, указанные пациентами самостоятельно при заполнении анкеты, представлены патологией желудочно-кишечного тракта — 46 (24%) пациентов, сахарным диабетом — 36 (19%) пациентов, остеоартритом — 24 (13%) пациента, онкологическими заболеваниями — 7 (4%), подагрой — 6 (3%) больных.

Анализ других принимаемых препаратов, в том числе кардиотропных, в данном исследовании не проводился, так как целью изучения были особенности и частота приема именно НПВП.

Результаты

В течение месяца перед госпитализацией НПВП по различным причинам принимали 92 (48%) пациента: 42 (46%) мужчины и 50 (54%) женщин. Средний возраст пациентов, принимающих НПВП, был выше, чем у пациентов, которым не требовался прием НПВП (63,98±11,62 года и 60,20±10,27 лет, соответственно, p=0,018). Среди проанкетированных 30 (16%) больных эпизодически принимали НПВП, но в течение последнего месяца прием указанных препаратов им не требовался. Таким образом, при анализе более длительно срока, периодический прием НПВП отмечался у 122 (64%) пациентов: 57 мужчин (47%) и 65 женщин (53%).

Основные причины, частота и продолжительность приема НПВП в течение последнего месяца перед госпитализацией представлены в таблице 2. «Боль в суставах», как основную причину или одну из причин приема НПВП, указывали 43 (47%) пациента, головную боль — 40 (43%) пациентов, боль в спине — 30 (33%) больных. Почти у половины пациентов, принимающих НПВП в течение последнего месяца, продолжительность приема препаратов составляла более трех лет. В течение месяца до госпитализации 57 больных (62%) принимали НПВП раз в неделю и чаще. Это составляет треть от общего числа пациентов, включенных в исследование.

Наиболее часто применялись неселективные НПВП препараты: диклофенак — 37 (40%), ибупрофен — 35 (38%), кеторолак — 23 (25%) пациента. Преимущественно селективные НПВП пациенты принимали реже: нимесулид — 22 (24%), мелоксикам — 13 (14%) больных; а коксибы использовали всего 7 (8%) пациентов. Важным аспектом самостоятельного лечения пациентами является тот факт, что 26 (28%) больных одновременно принимали два и более препарата из группы НПВП в течение последнего месяца. Большинство пациентов (59; 64%) принимали НПВП перорально, внутримышечное введение использовали 15 (16%) пациентов, комбинацию одновременного перорального и внутримышечного применения — 11 (12%) больных, другие комбинации, в том числе с внутривенным и ректальным введением — 7 (8%) пациентов.

Принимали НПВП по назначению врача только 55 (60%) пациентов, при этом врач интересовался наличием сердечно-сосудистых заболеваний у 34 (62%) больных. Применяли НПВП самостоятельно, без назначения врача, 37 пациентов (40%).

Большинство пациентов (57; 62%) не смогли назвать потенциальные нежелательные эффекты принимаемых НПВП. Возможность поражения почек при приеме НПВП отметили 22 (24%) пациента, печени — 23 (25%), сердечно-сосудистой системы — 6 (7%), желудка и кишечника — 10 (11%) пациентов. Возможность поражения всех указанных органов отметили 11 (12%) пациентов.

Таблица 2. *Причины для приема НПВП, распределение пациентов в зависимости от продолжительности и частоты приема НПВП в течение месяца, предшествующего госпитализации*
Table 2. *The reasons for taking NSAIDs, distribution of patients depending on the duration and frequency of taking NSAIDs during the last month*

Показатель/ Index	Значение/ Value
Причины для приема НПВП, абс. (%) / The reasons for taking NSAIDs, abs. (%):	
• боль в суставах / joint pain	43 (47%)
• головная боль / headache	40 (43%)
• боль в спине / back pain	30 (33%)
• зубная боль / toothache	15 (16%)
• боль в грудной клетке / chest pain	14 (15%)
• мышечно-скелетные боли / musculoskeletal pain	11 (12%)
Продолжительность приема НПВП, абс. (%) / The duration of taking NSAIDs, abs. (%):	
• менее 3-х месяцев / less than 3 months	14 (15%)
• от 3-х месяцев до 1 года / from 3 months to 1 year	6 (7%)
• от 1 года до 3-х лет / from 1 year to 3 years	27 (29%)
• более 3-х лет / more than 3 years	45 (49%)
Частота приема НПВС в течение месяца до госпитализации, абс. (%) / Frequency of taking NSAIDs in the last month before hospitalization, abs. (%):	
• ежедневно / daily	13 (14%)
• 3 раза в неделю / 3 times a week	13 (14%)
• 2 раза в неделю / 2 times a week	13 (14%)
• 1 раз в неделю / once a week	18 (20%)
• реже одного раза в неделю, но чаще, чем один раз в 3 месяца / less than once a week, but more often than once every 3 months	19 (21%)
• однократно в течение 3 — 6 месяцев / once within 3 — 6 months	16 (17%)

При этом гастропротекторы принимали 45 (49%) пациентов. Шесть (6,5%) пациентов на фоне приема НПВП отметили нарастание отечного синдрома, повышение артериального давления.

Анализ лабораторных показателей показал, что у пациентов, принимавших в течение месяца перед госпитализацией НПВП, уровень гемоглобина был значимо ниже, чем у пациентов, не принимавших данные препараты (134 [122; 148] г/л и 144 [131; 151] г/л, соответственно, p=0,004). Анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин) выявлена у 20 (22%) пациентов, принимающих НПВП в течение месяца до госпитализации. Статистических различий по частоте выявления анемии у пациентов, принимающих НПВП (20; 22%), и у больных, не принимающих данные препараты (14; 14%), не выявлено (p=0,177). Отсутствие различий может быть связано с недостаточной численностью сравниваемых групп, поэтому анализ частоты встречаемости анемии в зависимости от приема НПВП требует дальнейшего изучения при возобновлении исследования.

Обсуждение

Практически половина (48%) пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, принимали препараты из группы НПВП в течение месяца перед госпитализацией. При этом большинство пациентов относились к старшей возрастной группе, имели сердечно-сосудистую коморбидность. Причины, по которым больные со значимой сердечно-сосудистой патологией вынуждены применять НПВП, не отличаются от таковых в общей популяции соответствующего возраста. Чаще всего в качестве причины для приема НПВП пациенты отмечали боли в суставах, спине и головные боли. Многие пациенты (43%) отмечали несколько причин приема НПВП. Наши данные совпадают и с результатами европейского исследования приема НПВП в реальной клинической практике, свидетельствующими, что болевой суставной синдром является одной из основных причин, заставляющих пациентов принимать НПВП, причем и длительно, и в больших дозах [1, 2].

В настоящее время имеются результаты метаанализа, свидетельствующие, что риск инфаркта миокарда, связанного с использованием НПВП, возрастает в течение одного-семи дней, причем при приеме различных препаратов, включая и считавшийся относительно безопасным напроксен [2]. Обращает внимание небольшая доля пациентов, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) — препараты, имеющие наименьший риск развития неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хотя большая доля пациентов имели высокий риск поражения ЖКТ на фоне приема НПВП. Это связано с приемом дезагрегантов и/или антикоагулянтов, возрастом пациентов, возможным ишемическим поражением слизистой оболочки ЖКТ на фоне выраженной кардиальной патологии. Редкое назначение коксибов данной категории пациентов, вероятно, связано с опасением развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако недавние исследования показали, что эти осложнения относятся к числу «класс-специфических», могут возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [1-4].

В настоящее время считается, что наиболее рациональным способом применения НПВП является пероральный. Он не уступает другим способам по эффективности, но имеет лучший профиль безопасности. Преимущество парентерального пути введения заключается только в скорости наступления эффекта, однако, сохраняется оно лишь на протяжении первых суток лечения [5]. В реальной клинической практике более трети обследованных пациентов использовали различные способы введения препаратов. В том числе неоправданно частое и длительное парентеральное применение или одновременное использование различных способов введения, различных НПВП, что существенно увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Данное исследование показало, что 62% больных, принимающих НПВП, вынуждены принимать данные препараты раз в неделю и чаще. В общей сложности, треть пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям, регулярно и часто принимают НПВП. Более того, длительность приема препаратов у большинства пациентов составила более трех лет.

Необходимо также отметить, что 40% пациентов принимали НПВП самостоятельно, без назначения врача. Это особенно важно, учитывая выявленную низкую осведомленность пациентов о потенциальных побочных эффектах НПВП. Отмечена и недостаточная информированность пациентов о нозологии, вынуждающей принимать данные препараты. Также, большинству из обследованных больных, принимающих НПВП, требовалось назначение ингибиторов протонной помпы. Это связано с тем, что при совместном применении дезагрегантов и/или антикоагулянтов с НПВП рекомендуется дополнительная гастропротективная терапия [5]. Однако, только половина из нуждающихся пациентов принимали ингибиторы протонной помпы до госпитализации.

Важным фактом, на наш взгляд, является установленный более низкий уровень гемоглобина у пациентов, принимающих НПВП, чем у пациентов, не принимавших данные препараты в течение месяца перед госпитализацией. По частоте встречаемости анемии среди пациентов двух групп не было выявлено существенной разницы, возможно из-за небольшой когорты пациентов.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, проведен анализ данных относительно небольшой когорты пациентов, так как исследование было приостановлено из-за эпидемии COVID-19. Во-вторых, развитие нежелательных явлений на фоне приема НПВП обусловлено многими причинами, однако в данной публикации многофакторный анализ не проводился, что будет сделано в последующих работах. Безусловно, важным аспектом является и причина приема

НПВП — воспалительные заболевания, выраженность воспаления, ноциципитивная или нейропатическая боль и т.д. Для дифференцированного анализа и возможности выявления взаимосвязей между приемом НПВП и дестабилизацией сердечно-сосудистых заболеваний, развитием неотложных состояний необходима большая когорта пациентов. Надеемся на дальнейшее продолжение начатого исследования.

Выводы

Почти половина пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, в течение предшествующего месяца принимали препараты из группы НПВП. Большая часть пациентов вынуждены принимать НПВП часто и регулярно. Учитывая множественно лекарственных препаратов, применяемых для лечения основной сердечно-сосудистой патологии, возраст пациентов, коморбидность, применение НПВП у данной когорты пациентов не должно происходить бесконтрольно. Необходимо активно выяснять возможный прием НПВП у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, так как больные плохо осведомлены о возможных рисках развития нежелательных явлений на фоне приема НПВП, недооценивают их опасность и не считают необходимым сообщать врачам о применении этих препаратов. Нередко пациенты назначают себе препараты самостоятельно, используя одновременно разные препараты и разные пути введения, повышая риски развития нежелательных явлений.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ребров А.П. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3463-7734): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Тяпкина М.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1860-3171): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Кошелева Н.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5585-946X): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rebrov A.P. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3463-7734): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Tyapkina M.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1860-3171): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Kosheleva N.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5585-946X): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Список литературы/ References:

1. Bakhriansyah M., Souverein P.C., de Boer A. et al. Risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Impact of additional confounding control for variables collected from self-reported data. J Clin Pharm Ther. 2019;44(4):623-631. doi: 10.1111/jcpt.12836.
2. Bally M., Dendukuri N., Rich B., et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2017;357: j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
3. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. PLoS One. 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362.
4. Varga Z., Sabzwari S.R.A., Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. Cureus. 2017 ;9(4):e1144. doi: 10.7759/cureus.1144.
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил.1):1-29.
   Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 1):1–29. [In Russian].
6. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V. at al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53(4):695-9. doi: 10.1111/j. 1532-5415. 2005. 53221. x.
7. Ibanez B, James S, Agewall S at al. 2017 ESC GUIDELINES FOR THEMANAGEMENT OF ACUTEMYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION. Eur Heart J 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Roffi M, Patrono C, Collet J-P at al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):1-164. DOI: 10.18087/cardio. 2475
   Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. at al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58 Suppl 6:1-164. DOI: 10.18087/cardio. 2475 [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-11-21 УДК 616.12-005.4-053.9:572.512.087

С.В. Тополянская*[1], Т.А. Елисеева[2], Н.А. Балясникова[2], О.Н. Вакуленко[2], Л.И. Дворецкий[1]

[1] — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия
[2] — ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3», Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИБС

S.V. Topolyanskaya*[1], T.A. Eliseeva[2], N.A. Balyasnikova[2], O.N. Vakulenko[2], L.I. Dvoretski[1]

[1] — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia
[2] — War Veterans Hospital N3, Moscow, Russia

Features of Body Composition in Centenarians with Coronary Artery Disease

Резюме

Цель исследования: изучение композиционного состава тела у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 90 лет (долгожителей) и анализ взаимосвязей между содержанием жировой, тощей ткани и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). **Материал и методы.** Данная работа — одномоментное («поперечное») исследование, в которое было включено 200 пациентов старше 90 лет (140 женщин и 60 мужчин, средний возраст 92,4 ±2,3 года), госпитализированных с диагнозом ИБС. Композиционный состав тела анализировали посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Результаты.** Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 139 (69,5%) больных. Скелетно-мышечный индекс оставался в пределах нормальных значений у 145 (72,5%) больных и был ниже нормы у 55 (27,5%). Снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий) менее -2,5 SD выявлено у 81 (40,5%) больных, нормальные значения МПКТ — у 60 (30,0%) пациентов. Наименьшие значения МПКТ обнаружены в ребрах, наибольшие — в позвоночнике и нижних конечностях. Найдена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и минеральной плотностью костной ткани во всех участках скелета (p <0,0001 для всех областей). Выявлена существенная прямая корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ, особенно значимая между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище (r=0,85; p <0,0001). Установлена прямая корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ; наиболее достоверная –между МПКТ верхних конечностей и содержанием тощей ткани в верхних конечностях (r=0,69; p <0,0001). Между содержанием жировой и тощей ткани найдена отрицательная корреляция, наиболее значимая между тощей и жировой тканью в нижних конечностях (r=-0,46; p <0,0001). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об особенностях композиционного состава тела у долгожителей. Отмечена достаточно высокая доля больных с избыточной массой тела, но с нормальными показателями МПКТ и содержания тощей ткани. Подтверждены значимые взаимосвязи между костной, жировой и тощей тканью.

Ключевые слова: *состав тела, мышечная масса, минеральная плотность костной ткани, жировая ткань, двухэнергетическая абсорбциометрия, долгожители*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.11.2020 г.
Принята к публикации 21.01.2021 г.

Для цитирования: Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Балясникова Н.А. и др. ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИБС. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 11-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-11-21

*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com
*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4131-8432

Abstract

Purpose. To investigate the body composition in patients over 90 years old (long-livers) with coronary artery disease (CAD), and analyzed the relationships between the fat and lean tissues, as well as bone mineral density. **Material and Methods**. A cross-sectional study of 200 patients over 90 years old (140 men and 160 women, mean age 92,4±2,3 года) who were hospitalized with a diagnosis of CAD was conducted. The body composition was analyzed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). **Results**. Overweight or obesity were diagnosed in 139 (69.5%) patients. The musculoskeletal index remained within normal values in 145 (72.5%) patients and was below normal in 55 (27.5%) patients. Decrease of total BMD (T-score) below -2.5SD was detected in 81 (40,5%), and normal total T-score — in 60 (30.0%) patients. The smallest values of BMD were found in the ribs, the largest — in the spine and in lower extremities. A positive correlation was registered between body mass index and bone mineral density in all areas of the skeleton (p <0.0001). A significant positive correlation was found between BMD and the fat mass in all parts of the body, especially significant between BMD of the ribs and the trunk adipose tissue (r = 0.85; p <0.0001). A positive correlation has been established between the lean mass and BMD; the most significant between the BMD and the lean mass in the upper extremities (r = 0.69; p <0.0001). A negative correlation was found between the fat and lean mass; the most significant between lean and adipose tissue in the lower extremities (r = -0.46; p <0.0001). **Conclusion**. The study results indicate some features of body composition in long-livers. The proportion of overweight patients with normal indices of BMD and lean mass was relatively high. Significant relationships between the bone, adipose and lean tissues were confirmed.

Key words: *body composition, muscle mass, bone mineral density, adipose tissue, dual-energy X-ray absorptiometry, centenarians*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.11.2020

Accepted for publication on 21.01.2021

For citation: Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Balyasnikova N.A. et al. Features of Body Composition in Centenarians with Coronary Artery Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 11-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-11-21

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, M — mean (среднее), SD — standard deviation (стандартное отклонение)

Введение

Процессы старения сочетаются с многочисленными изменениями в составе тела. Старение неизбежно приводит к уменьшению мышечной массы и силы, увеличению доли жира, а также к снижению минеральной плотности костной ткани, что нередко способствует возникновению так называемого остеосаркопенического ожирения [1, 2]. Эти изменения ассоциируются отчасти с дисбалансом между потреблением энергии и ее расходом, обусловленным увеличением продолжительности сидячего образа жизни. Некоторые нарушения зависят также от сопряженной с возрастом перестройки эндокринной системы и процессов метаболизма.

Повышение содержания жировой ткани и ее перераспределение по центральному типу у лиц старческого возраста ассоциируются с факторами риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии [3]. Уменьшение плотности костной ткани представляет собой ключевой фактор риска переломов, ведущих в старческом возрасте к значительной инвалидизации и повышенной смертности. Саркопения, в свою очередь также приводит к различным функциональным нарушениям и инвалидизации пожилых людей [1].

Возраст-ассоциированные изменения в костной, жировой и мышечной тканях, как правило, происходят не изолировано, а сочетаются друг с другом. Так, в основе уменьшения костной и мышечной ткани по мере старения могут лежать одинаковые патогенетические факторы: субклиническое воспаление, дефицит гормонов и питательных веществ, а также снижение физической активности [2]. Взаимозависимость между костной и мышечной тканью может объясняться и другими факторами. Так, при уменьшении мышечной массы снижается нагрузка на кость, что способствует уменьшению плотности костной ткани [4]. Мышцы выполняют также эндокринную функцию, синтезируя биологически активные молекулы (миокины), способные влиять на регуляцию костной ткани [2].

Между жировой и костной тканью также существуют определенные взаимосвязи. Сюда входит, прежде всего, положительный эффект механической нагрузки, стимулирующей формирование костной ткани за счет уменьшения апоптоза и увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеоцитов [4]. Кроме того, взаимосвязь между жировой и костной тканью может опосредоваться различными биологическими активными веществами, в частности, лептином и эстрогенами, синтезируемыми адипоцитами, а также склеростином и остеокальцином, вырабатываемыми остеобластами и стимулирующими секрецию адипокинов и инсулина [2, 4].

Хотя пристальное внимание к особенностям композиционного состава тела в различных группах больных было привлечено относительно недавно, к настоящему времени уже проведено достаточно исследований по изучению данной проблемы как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у пациентов с рядом хронических заболеваний. Однако изучением

композиционного состава тела у долгожителей занимаются лишь единицы [5-6]. В доступной нам литературе не встретились работы с применением двухэнергетической абсорбциометрии для исследования особенностей состава тела у долгожителей, а упомянутые выше исследования проведены с применением менее чувствительной методики — биоимпедансного анализа. Учитывая вышесказанное, представляется интересным (как с научной, так и с практической точки зрения) анализ состава тела у лиц, перешагнувших 90-летний рубеж.

Цель настоящего исследования — изучение композиционного состава тела у больных ИБС старше 90 лет (долгожителей) и анализ возможных взаимосвязей между содержанием жировой, тощей ткани и минеральной плотностью костной ткани.

Материалы и методы исследования

Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное», cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) № 3» (Москва). В исследовании принимали участие 200 пациентов старше 90 лет (140 женщин и 60 мужчин, средний возраст 92,4 ±2,3 года), находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС). В данную работу включались больные с подтвержденным диагнозом ИБС. Диагностика ИБС проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов Европейского общества кардиологов (2019) [7].

Критерии исключения: наличие каких-либо заболеваний, способных отчетливо повлиять на изменение композиционного состава тела (злокачественные новообразования в активной фазе, хронические обструктивные заболевания легких, синдром мальабсорбции, ревматоидный артрит и иные хронические воспалительные заболевания, хроническая болезнь почек IV–V стадии).

Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС. Наряду с этим определяли массу тела и рост пациентов и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). За нормальные показатели принимали массу тела при значениях ИМТ от 18,5 до 24,9; избыточной считали массу тела при ИМТ от 25 до 29,9; диагноз ожирения устанавливали при ИМТ свыше 30 кг/м^2 [8].

Композиционный состав тела анализировали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (General Electric, США). Анализ композиционного состава тела включал в себя оценку содержания жировой ткани (в граммах и в процентах), тощей ткани (в граммах), костного минерального компонента (в граммах) и общей массы тела (в килограммах). Анализ производили в левой верхней конечности, левой нижней конечности, левой половине туловища и суммарно в левой половине тела, правой верхней конечности, правой нижней конечности, правой половине туловища и суммарно в правой половине тела, в обеих верхних конечностях, обеих нижних конечностях, туловище и суммарно во всем теле. По результатам анализа композиционного состава тела дополнительно подсчитывали так называемую аппендикулярную мышечную массу и скелетно-мышечный индекс. Аппендикулярная мышечная масса представляет собой сумму тощей ткани в двух верхних и двух нижних конечностях, а скелетно-мышечный индекс — отношение аппендикулярной мышечной массы к росту тела в квадрате. Для диагностики саркопении принимали значения скелетно-мышечного индекса менее 6,0 кг/м^2 у женщин и менее 7,0 кг/м^2 у мужчин [9].

Диагностика синдрома старческой астении проводилась согласно клиническим рекомендациям «Старческая астения» [10]. Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении использовали опросник «Возраст не помеха» [10].

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено от всех участников исследования. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (постановление № 05-2017).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0, StatSoft Inc., США). Выборку на принадлежность к нормальному распределению проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания полученных данных использовали методы описательной статистики (средние величины, стандартное отклонение, минимум, максимум — для количественных переменных; число и долю — для качественных переменных). В случае, когда распределение вариационных рядов не соответствовало критериям «нормальности», применяли методы непараметрической статистики, определяли медиану (Me), квартили (Q1-Q4) и межквартильный интервал (от 25% до 75%). При сравнении групп использовали параметрические и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследуемой группе больных, помимо ИБС, регистрировали множественную коморбидную патологию, достаточно типичную для лиц данного возраста (в частности, артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий и др.) (Таблица 1).

В исследованной группе долгожителей избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 139 (69,5%) больных. Ожирение отмечено у 58 (29,0%)

больных, причем у подавляющего большинства из них (45;77,6%) речь шла об ожирении первой степени, тогда как вторая степень ожирения зарегистрирована лишь у 13 (22,4%). В то же время дефицит массы тела выявлен лишь у одного больного (0,49%). Средние значения индекса массы тела составили 27,6±4,5 кг/м^2 (с колебаниями от 18,2 до 38,8 кг/м^2) (Таблица 2).

У женщин обнаружена более высокая доля жировой ткани во всех участках тела, по сравнению с мужчинами. Наиболее заметные различия между женщинами и мужчинами касались жировой ткани верхних и нижних конечностей (Таблица 3).

На рисунке 1 представлены различия по распределению жировой ткани у мужчин и женщин.

Таблица 1. *Коморбидная патология у включенных в исследование больных*
Table 1. *Comorbid pathology in patients included in the study*

Заболевания/ Diseases	**Количество больных/ Number of patients**	
	n	**%**
Инфаркт миокарда в анамнезе/ History of myocardial infarction	48	23,8
Хроническая сердечная недостаточность/ Chronic heart failure	41	20,3
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation	67	33,7
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ History of acute cerebrovascular accident	30	14,9
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	200	100
Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе/ Diabetes mellitus / impaired glucose tolerance	31	15,3

Таблица 2. *Общая характеристика больных*
Table 2. *General characteristics of patients*

Параметры/ Parameters	**Мужчины/ Men n=60** (M±SD)	**Женщины/ Women n=140** (M±SD)	**p**
Возраст, годы/ Age, years	92,6±2,8	92,3±2,1	0,5
Индекс массы тела, кг/м^2/ Body mass index, kg/m^2	27,3±3,8	27,6±4,8	0,6
Вес, кг/ Weight, kg	73,0±10,6	64,0±11,8	**0,000001**
Рост, см/ Height, cm	165,3±14,6	152,1±6,8	**<0,000001**
Минеральная плотность костной ткани (общ.), мг/см^3/ Bone mineral density (total), mg/cm^3	1130,6±136,2	957,6±107,6	**<0,000001**
Т-критерий, SD/ T-score, SD	-0,8 (-2,2; 0,5) *	-2,4 (-3,1; -1,3) *	**0,000004**
Z-критерий, SD/	0,65 (-0,9; 1,9) *	-0,2 (-1,1; 0,65) *	**0,008**
Z- score, SD			
Жировая ткань (общ.)/ Fat mass (total):			
г/g	21493±7690	23725±8451	0,08
%	29,9±8,0	37,1±8,3	**<0,000001**
Тощая ткань (общ.), г/ Lean mass (total), g	48845±6326	38454±4653	**<0,000001**
Старческая астения, %/ Frail, %	44,4	74	**<0,000001**
Преастения, %/ Pre-frail, %	44,4	25,2	**0,0002**
Без астении, %/ Robust, %	11,1	0,8	**0,0003**

Примечание: * Me — медиана, Q25 и Q75 — 25% и 75% квартили, соответственно
Note: * Me — median, Q25 and Q75 — 25% and 75% quartiles, respectively

Таблица 3. *Содержание жировой ткани в различных участках тела у женщин и мужчин*
Table 3. *The amount of fat mass in different body parts in men and women*

Показатели/ Parameters	**Женщины/ Women n=140** (M±SD)	**Мужчины/ Men n=60** (M±SD)	**p**
Общее содержание жировой ткани, г/ Total fat mass, g	21493±7690	23725±8451	0,08
Общее содержание жировой ткани, %/ Total fat mass, %	37,1±8,3	29,9±8,0	**<0,0001**
Жировая ткань в туловище, г/ Trunk fat mass, g	12949±5316	13561±5270	0,4
Жировая ткань в туловище, %/ Trunk fat mass, %	37,5±9,5	33,6±9,1	**0,006**
Жировая ткань в верхних конечностях, г/ Arms fat mass, g	2149±952	1577±751	**<0,0001**
Жировая ткань в верхних конечностях, %/ Arms fat mass, %	35,5±8,9	23,3±8,3	**<0,0001**
Жировая ткань в нижних конечностях, г/ Legs fat mass, g	7857±2748	5803±2021	**<0,0001**
Жировая ткань в нижних конечностях, %/ Legs fat mass, %	39,4±8,1	27,3±7,3	**<0,0001**

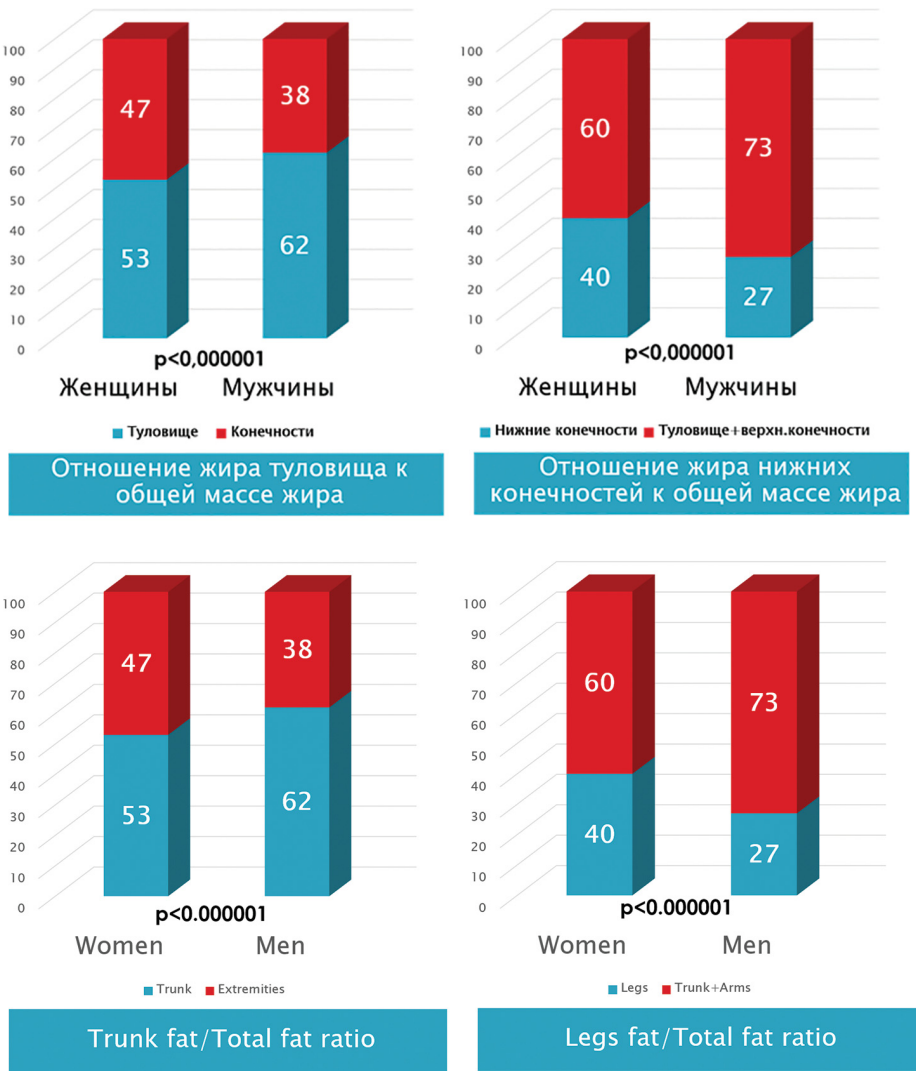


Рисунок 1. *Распределение жировой ткани у мужчин и женщин*
Figure 1. *Fat mass distribution in men and women*

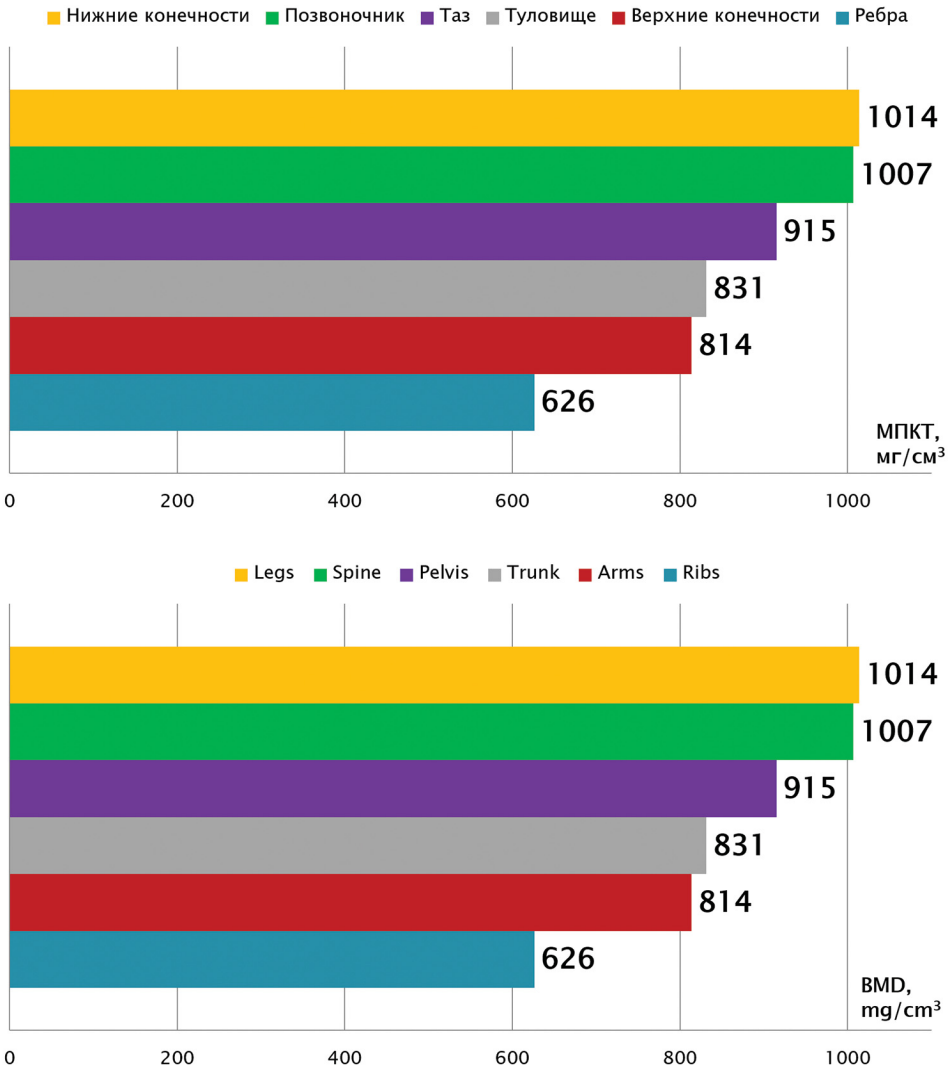


Рисунок 2. *Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета*
Figure 2. *Bone mineral density in different skeleton parts*

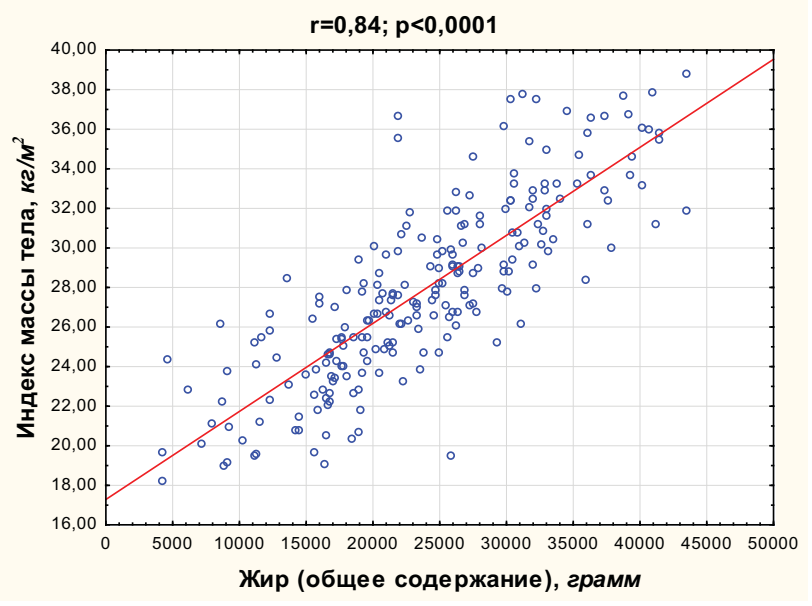
Таблица 4. *Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин и мужчин*
Table 4. *Bone mineral density in women and men*

Показатели МПКТ/ Bone mineral density	**Женщины/ Women n=140** (M±SD)	**Мужчины/ Men n=60** (M±SD)	**p**
МПКТ в целом (мг/см³)/ Total BMD (mg/cm³)	**957**±107	**1130**±136	**<0,0001**
МПКТ верхних конечностей (мг/см³)/ Arms BMD (mg/cm³)	**730** (673; 791) *	**981** (896; 1090) *	**<0,0001**
МПКТ нижних конечностей (мг/см³)/ Legs BMD (mg/cm³)	**929**±147	**1212**±176	**<0,0001**
МПКТ костей туловища (мг/см³)/ Trunk BMD (mg/cm³)	**803**±95	**897**±123	**<0,0001**
МПКТ ребер (мг/см³)/ Ribs BMD (mg/cm³)	**603**±75	**682**±83	**<0,0001**
МПКТ костей таза (мг/см³)/ Pelvis BMD (mg/cm³)	**879**±133	**1000**±149	**<0,0001**
МПКТ позвоночника (мг/см³)/ Spine BMD (mg/cm³)	**962**±163	**1114**±214	**<0,0001**

Примечание: * Me — медиана, Q25 и Q75 — 25% и 75% квартили, соответственно
Note: * Me — median, Q25 and Q75 — 25% and 75% quartiles, respectively

Таблица 5. *Показатели тощей ткани у женщин и мужчин*
Table 5. *Lean mass in women and men*

Показатели/ Parameters	**Женщины/ Women n=140** (M±SD)	**Мужчины/ Men n=60** (M±SD)	**p**
Общее содержание тощей ткани, г/ Total lean mass, g	38453±4653	48845±6326	<0,0001
Тощая ткань туловища, г/ Trunk lean mass, g	20302±2729	25592±3379	<0,0001
Тощая ткань нижних конечностей, г/ Legs lean mass, g	11634±1780	14785±2588	<0,0001
Тощая ткань верхних конечностей, г/ Arms lean mass, g	3668±630	4965±697	<0,0001
Скелетно-мышечный индекс, кг/м²/ Skeletal-muscle index, kg/m²	6,6±0,8	7,3±0,9	<0,0001



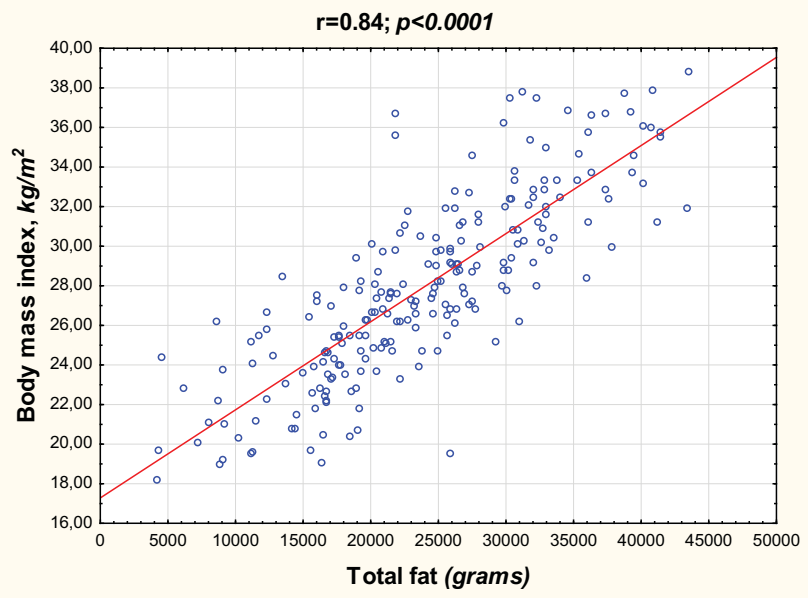


Рисунок 3. *Корреляционные взаимосвязи между индексом массы тела и содержанием жировой ткани*
Figure 3. *Correlations between body mass index and fat mass*

Среднее значение отношения содержания жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани у женщин было 0,53±0,06, тогда как у мужчин — 0,62±0,05 (**p <0,0001**). Среднее значение отношения содержания жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жировой ткани у женщин достигало 0,40±0,77, а у мужчин — 0,27±0,05 (**p <0,0001**). Среднее значение отношения содержания жировой ткани в конечностях к содержанию жировой ткани в туловище у женщин составило 0,83±0,23, а у мужчин — 0,56±0,14 (**p <0,0001**).

Минеральная плотность костной ткани составляла в среднем 1008±140 мг/см^3, а Т-критерий достигал -1,7 SD. Значения МПКТ, сниженные не более, чем на 1SD, считаются нормой, снижение МПКТ более, чем на 1SD, но не достигающее –2,5SD, соответствует остеопении, ниже -2,5SD — остеопорозу. Наименьшие значения МПКТ зарегистрированы в ребрах (626±85 мг/см^3), наибольшие — в позвоночнике и в нижних конечностях (Рисунок 2).

У женщин все показатели минеральной плотности костной ткани были существенно ниже, чем у мужчин; наибольшие различия отмечены в нижних и верхних конечностях (Таблица 4).

Содержание тощей ткани у женщин и мужчин представлено в Таблице 5. Скелетно-мышечный индекс оставался в пределах нормальных значений (более 6,0 кг/м^2 у женщин и 7,0 кг/м^2 у мужчин) у 145 (72,1%) больных. Снижение данного индекса отмечено у 35 (25%) женщин и 20 (33%) мужчин.

При корреляционном анализе обнаружена выраженная прямая корреляция между индексом массы тела больных и содержанием жировой ткани (Рис. 3).

Установлена также значимая прямая корреляция между ИМТ и минеральной плотностью костной ткани во всех участках скелета (p <0,0001 для всех областей); наиболее сильная корреляция отмечена для костей туловища (r=0,5; p <0,0001) и ребер (r=0,5; p <0,0001).

Обнаружена высокодостоверная прямая корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела (как в граммах, так и в процентах) и МПКТ (как в целом, так и в каждом отдельном участке скелета); наиболее достоверные показатели установлены для корреляции между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище (r=0,85; p <0,0001) (Таблица 6).

Наблюдалась выраженная прямая корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ (как в целом, так и во всех участках тела); наиболее достоверной была взаимосвязь между МПКТ верхних конечностей и содержанием тощей ткани в верхних конечностях (r=0,69; p <0,0001) (Таблица 7).

Зарегистрирована обратная корреляция между содержанием жировой и тощей тканями, наиболее выраженная для взаимосвязи в нижних конечностях (r=-0,46; p <0,0001).

В изученной группе долгожителей саркопеническое ожирение обнаружено у 3 (1,5%) больных с учетом абсолютно нормальных значений минеральной плотности костной ткани и у 10 (5%) пациентов — при учете остеопении. Остеосаркопеническое ожирение (сочетание остеопороза, саркопении и ожирения у одного и того же больного) выявлено у 4 (2%) пациентов, а комбинация остеопороза с ожирением — у 17 (8,7%). Нормальные показатели МПКТ в сочетании с отсутствием саркопении и ожирения зарегистрированы у 33 (16,5%) больных, а изолированный остеопороз (на фоне нормального содержания жировой и мышечной ткани) — у 41 (20,5%) пациента.

Таблица 6. *Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием жировой ткани в туловище*
Table 6. *Correlations between bone mineral density and trunk fat mass*

Показатели МПКТ/ Bone mineral density	**Жир туловища (г)/ Trunk fat mass (g) r; p**	**Жир туловища (%)/ Trunk fat mass (%) r; p**
МПКТ в целом (мг/см^3)/ Total BMD (mg/cm^3)	0,43; <0,000001	0,25; 0,0004
МПКТ в целом (Т-критерий)/ Total BMD (T-score)	0,46; <0,000001	0,33; 0,000003
МПКТ в целом (Z-критерий)/ Total BMD (Z-score)	0,2; 0,007	0,13; 0,06
МПКТ верхних конечностей (мг/см^3)/ Arms BMD (mg/cm^3)	0,33; 0,000003	0,1; 0,08
МПКТ нижних конечностей (мг/см^3)/ Legs BMD (mg/cm^3)	0,37; <0,000001	0,18; 0,01
МПКТ костей туловища (мг/см^3)/ Trunk BMD (mg/cm^3)	0,59; <0,000001	0,4; <0,000001
МПКТ ребер (мг/см^3)/ Ribs BMD (mg/cm^3)	0,85; <0,000001	0,4; <0,000001
МПКТ костей таза (мг/см^3)/ Pelvis BMD (mg/cm^3)	0,56; <0,000001	0,38; <0,000001
МПКТ позвоночника (мг/см^3)/ Spine BMD (mg/cm^3)	0,51; <0,000001	0,36; <0,000001

Таблица 7. *Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием тощей ткани*
Table 7. *Correlations between bone mineral density and lean mass*

Показатели МПКТ/ Bone mineral density	Общее содержание тощей ткани/ Total lean mass r; p	Тощая ткань туловища/ Trunk lean mass r; p	Тощая ткань верхних конечностей/ Arms lean mass r; p	Тощая ткань нижних конечностей/ Legs lean mass r; p
МПКТ в целом (мг/см³)/ Total BMD (mg/cm³)	0,57;<0,000001	0,52;<0,000001	0,64;<0,000001	0,49;<0,000001
МПКТ в целом (Т-критерий)/ Total BMD (T-score)	0,45;<0,000001	0,4;<0,000001	0,51;<0,000001	0,37;<0,000001
МПКТ в целом (Z-критерий)/ Total BMD (Z-score)	0,2; 0,003	-0,17; 0,01	0,31; 0,00001	0,15; 0,04
МПКТ верхних конечностей (мг/см³)/ Arms BMD (mg/cm³)	0,6; <0,000001	0,57; <0,000001	0,69;<0,000001	0,56;<0,000001
МПКТ нижних конечностей (мг/см³)/ Legs BMD (mg/cm³)	0,6; <0,000001	0,54; <0,000001	0,66;<0,000001	0,51;<0,000001
МПКТ костей туловища (мг/см³) / Trunk BMD (mg/cm³)	0,56;<0,000001	0,51; <0,000001	0,56;<0,000001	0,48;<0,000001
МПКТ ребер (мг/см³)/ Ribs BMD (mg/cm³)	0,55;<0,000001	0,52; <0,000001	0,53;<0,000001	0,49;<0,000001
МПКТ костей таза (мг/см³)/ Pelvis BMD (mg/cm³)	0,55;<0,000001	0,52; <0,000001	0,54;<0,000001	0,43;<0,000001
МПКТ позвоночника (мг/см³)/ Spine BMD (mg/cm³)	0,52;<0,000001	0,47; <0,000001	0,54;<0,000001	0,45;<0,000001

Обсуждение

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из единичных работ по изучению композиционного состава тела у долгожителей [5,6,11]. В большинстве других публикаций были представлены результаты исследований состава тела у лиц пожилого возраста и сравнение их с более молодыми людьми. Следует отметить, что результаты изучения композиционного состава тела долгожителей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в доступной нам литературе не встретились; в немногочисленных исследованиях у долгожителей использовалась менее чувствительная методика — биоимпедансный анализ [5, 6, 11].

Полученные результаты свидетельствуют о большом числе больных 90-летнего возраста с избыточной массой тела или ожирением (70%). Содержание жировой массы увеличивается, как известно, с возрастом; это нашло отражение и в результатах нашей работы [2]. Следует подчеркнуть, что чаще всего регистрировалось ожирение 1 степени, тогда как ожирение 3 степени не наблюдалось. У большинства обследованных больных индекс массы тела находился в оптимальном диапазоне, поскольку в старческом возрасте самая низкая смертность наблюдается у лиц, индекс массы тела которых соответствует избыточной массе тела или ожирению 1 степени [12]. Считается, что в старческом возрасте жировая ткань оказывает протективное действие, и так называемый «парадокс ожирения» означает, что прогноз у пожилых с избыточной массой тела лучше, чем у лиц с нормальной или сниженной массой тела [13, 14]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют в пользу «парадокса ожирения», по крайней мере, в отношении долгожителей.

В изученной группе больных отношение содержания жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани равнялось 0,53 у женщин, тогда как у мужчин — 0,62; иначе говоря, половина жировой ткани у женщин распределялась в туловище (преимущественно в абдоминальном регионе), а у мужчин — более половины. Эти данные подтверждают широко известный тип распределения жировой ткани у мужчин (больше в туловище, по типу «яблока») и у женщин (больше в нижних конечностях, по типу «груши»), хотя по мере старения жировая ткань накапливается у женщин и в абдоминальной области [15].

Вместе с тем, у женщин-долгожителей обнаружена более высокая доля жировой ткани; причем наиболее заметные различия между женщинами и мужчинами касались жировой ткани конечностей. Как известно, существуют значительные различия у женщин и мужчин по частоте ожирения, распределению жировой массы и метаболизму жира [15]. В целом у женщин доля жировой ткани выше, чем у мужчин, причем у них больше подкожного жира и жира в области нижних конечностей; мужчины более склонны к отложению висцерального жира [15]. Существенное влияние на жировую ткань оказывают половые гормоны. Но уровень эстрогенов в постменопаузе снижается, что приводит у женщин к избыточному накоплению ~~и~~ висцерального

жира. В постменопаузе выявляется более высокая масса жира и его процентная доля, чем в пре- и перименопаузе. Чем больше времени проходит после наступления менопаузы, тем выше прирост массы тела, индекса массы тела и доли жировой ткани [15]. В наших наблюдениях у всех женщин после наступления менопаузы прошло, как минимум, 40 лет и больше.

К несколько неожиданным результатам настоящего исследования можно отнести значительную долю больных с нормальной минеральной плотностью костной ткани, хотя по мере старения отмечается обычно неуклонное снижение плотности костей [16]. Для клинической интерпретации полученных результатов можно предложить следующую концепцию: максимальной продолжительностью жизни отличаются лица с более высокой плотностью костной массы и, соответственно, низким риском переломов, тогда как больные с выраженным остеопорозом умирают в более раннем возрасте и, в первую очередь, после переломов шейки бедра. Как в других исследованиях, так и в нашей работе, снижение минеральной плотности костной ткани существенно чаще регистрировалось у женщин [15]. Стоит отметить сохранение гендерных различий по остеопорозу и у лиц старше 95 лет. Несмотря на преклонный возраст, у 5 из 11 (45,5%) мужчин старше 95 лет оставались нормальными значения МПКТ; у женщин этот показатель составил 18,2%, что еще раз подтверждает большую предрасположенность к остеопорозу у женщин, даже среди супер-долгожителей.

Еще одним непредвиденным результатом нашего исследования, позволяющим по-новому взглянуть на состояние здоровья долгожителей, можно считать относительную сохранность мышечной массы у наблюдавшихся нами больных. Скелетно-мышечный индекс оставался нормальным практически у трех четвертей пациентов, тогда как снижение этого индекса выявлено у 20 (33%) мужчин и у 35 (25%) женщин.

Однако стоит отметить, что общее содержание тощей ткани у обследованных нами мужчин более чем на 10 кг превышало аналогичный показатель у женщин (48 и 38 кг, соответственно). У мужчин, как известно, мышечная масса исходно выше в связи с анаболическим действием тестостерона, уменьшение мышечной массы по мере старения, в отличие от женщин, происходит менее заметно и более постепенно [15].

У долгожителей установлены существенные взаимосвязи между костной, жировой и тощей тканью. Отмечена прямая корреляция между индексом массы тела, содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ; наиболее достоверные показатели найдены для корреляции между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, продемонстрировавших прямую взаимосвязь между жировой тканью и МПКТ [4]. В метаанализе с участием более 20 тысяч человек, включенных в 44 исследования, максимально выраженная взаимосвязь между костной и жировой тканью наблюдалась у женщин европеоидной расы в постменопаузе (такие же лица составили абсолютное большинство пациентов, включенных в настоящую работу) [4].

Следует отметить, что все эффекты жировой ткани на состояние МПКТ до конца не изучены; они могут меняться (от позитивного до негативного) в зависимости от массы и распределения жира — подкожного или висцерального [2, 17]. По мнению ряда авторов, увеличение содержания жира в организме свыше 35-40% может негативно влиять на МПКТ, тогда как меньшая его доля действует позитивно [18]. По нашим данным, уменьшения МПКТ при повышении доли жира до 40% и более не обнаружено, за исключением МПКТ верхних конечностей, где средний показатель составлял 777,8 мг/см^3 у лиц с ожирением и 828,9 мг/см^3 у больных с долей жира меньше 40% (p=0,03).

В нашем исследовании, как и ожидалось, выявлена отчетливая позитивная корреляция между содержанием тощей ткани и минеральной плотностью костной ткани. Данная взаимосвязь между тощей тканью в верхних и нижних конечностях и показателями МПКТ в соответствующих областях была более значима, нежели влияние жира на МПКТ конечностей. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [4, 11]. По данным крупного метаанализа Ho-Pham L.T., et al. (2014), влияние тощей ткани на МПКТ существенно больше, чем жира, особенно у мужчин, а также у женщин в пременопаузе [4].

В настоящей работе установлена ожидаемая обратная корреляция между содержанием жировой и тощей тканями. По мере старения содержание жировой ткани увеличивается, а мышечной уменьшается, что получило название саркопеническое ожирение [2, 17]. Однако не ясно, замещает ли жировая ткань пустое пространство, оставшееся после гибели мышечных волокон, или число и размеры мышечных клеток сокращаются вследствие жировой инфильтрации мышечных волокон [17]. Наши данные свидетельствуют в пользу концепции замещения; не случайно наиболее выраженная отрицательная корреляция обнаружена между относительным содержанием жировой и тощей ткани в нижних конечностях, а жир туловища (в граммах) и общее содержание жира (в граммах), напротив, позитивно коррелировали с содержанием тощей ткани. В других исследованиях также описывается обратная взаимосвязь между содержанием жировой ткани и мышечной массой; показательно, что уменьшение мышечной массы не сопровождалось соответствующим изменением индекса массы тела, поскольку жир замещал, по-видимому, утраченную мышечную ткань [19].

Типичное уменьшение мышечной массы и плотности костной ткани при увеличении содержания жировой ткани по мере старения все чаще определяют термином «остеосаркопеническое ожирение» [2, 17]. Стоит отметить, что остеосаркопеническое ожирение обнаружено лишь у 4 (2%) больных, включенных в исследование, а саркопеническое ожирение — у 10 (5%). Вместе с тем у 33 (16,5%) пациентов наблюдались нормальные показатели МПКТ и мышечной ткани при отсутствии ожирения. Одним из вероятных объяснений

такой низкой частоты остеосаркопенического ожирения может служить следующее: в нашей группе больных было достаточного много (треть) мужчин, а, как известно, мужчины меньше подвержены снижению минеральной плотности костной ткани. Лишь у четверти мужчин выявлен остеопороз, и из них только у одного (1,7%) отмечены одновременно и саркопения, и ожирение.

Выводы

- Полученные результаты свидетельствуют об особенностях композиционного состава тела у долгожителей
- Обнаружена достаточно высокая доля больных с избыточной массой тела, но с нормальными показателями МПКТ и содержания тощей ткани
- Подтверждены значимые взаимосвязи между костной, жировой и тощей тканью

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Тополянская С.В. (ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4131-8432): концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание рукописи

Елисеева Т.А., Балясникова Н.А., Вакуленко О.Н.: сбор и анализ данных

Дворецкий Л.И. (ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3186-0102): концепция исследования

Contribution of authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Topolyanskaya S.V. (ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4131-8432): concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of study, writing the manuscript

Eliseeva T.A., Balyasnikova N.A., Vakulenko O.N.: collection and analysis of data

Dvoretski L.I. (ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3186-0102): study concept

Список литературы/References:

1. Coin A., Sergi G., Inelmen E.M. et al. Pathophysiology of Body Composition Changes in Elderly People. In: Mantovani G. et al. (eds) Cachexia and Wasting: A Modern Approach. Springer, Milano. 2006; 369-375.
2. Jafari Nasabian P., Inglis J.E., Reilly W. et al. Aging human body: Changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. J Endocrinol. 2017; 234(1): R37-R51. doi: 10.1530/JOE-16-0603.
3. Pararasa C., Bailey C.J., Griffiths H.R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. Biogerontology. 2015; 16: 235–248.
4. Ho-Pham L.T., Nguyen U.D.T., Nguyen T.V. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(1):30–38. doi: 10.1210/jc.2013-3190.
5. Duarte M.G., Duarte P.O., Pelichek A., et al. Comparison of body composition analysis methods among centenary women: Seeking simpler methods. SAGE Open Medicine. 2019; 7: 1-7.
6. Pereira da Silva A., Matos A., Valente A. et al. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women Portuguese centenarians. Journal of Nutrition, Health and Aging. 2016; 20(3): 256-66. doi: 10.1007/s12603-015-0566-0.
7. Knuuti J., Wins W., Sareste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Ожирение. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_ozhirenie.pdf. (дата обращения: 01.11.2020).
   Obesity. Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists. 2019. [Electronic resource]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_ozhirenie.pdf. (date of the application: 10.10.2020). [In Russian].
9. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
10. Старческая астения. Клинические рекомендации. 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324981/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/. (дата обращения: 01.11.2020).
    Senile asthenia. Clinical guidelines. 2018. [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324981/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/. (date of the application: 01.11.2020). [In Russian].
11. Silva A.P. Da, Matos A., Ribeiro R. et al. Sarcopenia and osteoporosis in Portuguese centenarians. European Journal of Clinical Nutrition. 2017; 71(1): 56-63. doi: 10.1038/ejcn.2016.174.
12. Chang S.H., Beason T.S., Hunleth J.M. et al. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. Maturitas. 2012; 72(3): 175-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.04.004.
13. Toss F., Wiklund P., Nordstrom P. et al. Body composition and mortality risk in later life. Age and Ageing. 2012; 41(5): 677–681. doi: 10.1093/ageing/afs087
14. Yamazaki K., Suzuki E., Yorifuji T. et al. Is there an obesity paradox in the Japanese elderly population? A community–based cohort study of 13 280 men and women. Geriatrics and Gerontology International. 2017; 9(17): 1257–1264. doi: 10.1111/ggi.12851.
15. Lauretta R., Sansone M., Romanelli F. et al. Gender in endocrinological diseases: biological and clinical differences. Ital J Gender–Specific Med. 2017; 3(3): 109–116. doi 10.1723/2882.29060
16. Остеопороз. Клинические рекомендации, 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://rae–org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf. (дата обращения: 01.11.2020).
    Osteoporosis. Clinical guidelines, 2019. [Electronic resource]. URL: https://rae–org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf. (date of the application: 01.11.2020). [In Russian].
17. Ilich J.Z., Kelly O.J., Inglis J.E. et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. Ageing Research Reviews. 2014; 15: 51–60. doi:10.1016/j.arr.2014.02.007
18. Liu P.Y., Ilich J.Z., Brummel-Smith K. et al. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: Determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density. International Journal of Preventive Medicine. 2014; 5(11): 1452 — 1463.
19. Kim T.N., Park M.S., Ryu J.Y. et al. Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). PLoS ONE. 2014; 9(12): e115407. doi: 10.1371/journal.pone.0115407.

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-22-33 УДК 616.9:578.834.1-085.23-085.816

А.Г. Малявин, С.Л. Бабак*, М.В. Горбунова

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

РЕСПИРАТОРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТ-COVID-19 ПАЦИЕНТОВ

A.G. Malyavin, S.L. Babak*, M.V. Gorbunova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Respiratory Rehabilitation for Post-Covid-19 Patients

Резюме

В представленном клиническом обзоре нами оценены возможности лекарственных и немедикаментозных стратегий устранения и предотвращения патофизиологических изменений респираторной системы пост-COVID-19 пациентов. Предлагаются актуальные реабилитационные алгоритмы, основанные на оценке тяжести клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возможностях реабилитационных методик и персональной приверженности пациента к их выполнению.

Ключевые слова: *дыхательная гимнастика, экспираторные дыхательные тренажёры, мотивирующие вдох спирометры, интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких, откашливатели, CPAP-терапия*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.11.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Для цитирования: Малявин А.Г., Бабак С.Л., Горбунова М.В. РЕСПИРАТОРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТ-COVID-19 ПАЦИЕНТОВ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 22-33. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-22-33

Abstract

In the presented clinical review, we evaluated the possibilities of drug and non-drug strategies for eliminating and preventing pathophysiological changes in the respiratory system of post-COVID-19 patients. We offer up-to-date rehabilitation algorithms based on the assessment of the severity of clinical manifestations of COVID-19, the possibilities of rehabilitation techniques and the patient's personal compliance with their implementation.

Key words: *breathing exercises, expiratory breathing simulators, incentive spirometer, intrapulmonary percussion ventilation, coughing devices, CPAP, LTOT, oPEP*

Conflict of interest

The authors declare that this work, its subject, subject and content do not affect competing interests. Source of financing

Sources of funding

The authors claim that there is no funding for the study

Article received 06.11.2020.

Accepted for publication 23.12.2020

For citation: Malyavin A.G., Babak S.L., Gorbunova M.V. Respiratory rehabilitation for post-COVID-19 patients. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 22-33. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-22-33

АЦД-Х — манёвр активного циклического дыхания с хаффингом, ДДАХ — длительно действующие антихолинергики, ДДБА — длительно действующие b2-агонисты, ДН — дыхательная недостаточность, ДОТ — длительная оксигенотерапия, ИПВЛ — интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ЛР — лёгочная реабилитация, МВС — мотивирующие вдох спирометры,

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru
*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220

ПДКВ — методики с созданием положительного давления в конце выдоха, ЧДД — частота дыхательных движений, BiPAP — двухуровневая неинвазивная вентиляция лёгких, CPAP — неинвазивная вентиляция с положительным давлением, FiO_2 — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси, MI-E — устройства инсуффляции/эксуффляции, oPEP — дыхательный тренажёр с сопротивлением выдоху и осцилляцией, SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом

Введение

Реабилитация пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (от англ. «Corona Virus Disease 2019» — COVID-19), должна быть комплексной и учитывать [1]:

- патологические изменения в органах и системах, выраженность которых определяется тяжестью болезни и объёмом тканевого поражения;
- ятрогенные поражения, связанные с побочным действием лекарственных препаратов (например, кардиотоксичность, гепатотоксичность) и медицинскими манипуляциями (например, трахеостомия, интубация);
- влияние сопутствующей патологии (коморбидность);
- психологические особенности пациента

С учётом этого практически невозможно предложить универсальную схему реабилитации. Разумным представляется индивидуальный синдромно-патогенетический подход, реализующий максимальную эффективность каждой реабилитационной методики в зависимости от имеющегося у пациента набора патологических изменений [2]. Очевидно, что модификация методов лёгочной реабилитации (ЛР) возможна и необходима у таких пациентов. Под лёгочной реабилитацией следует понимать комплексное вмешательство, основанное на тщательной оценке состояния пациента с выбором индивидуальной терапии, позволяющей пациенту [3]:

- поддерживать хорошую физическую форму (физиотерапия);
- через обучение изменить образ жизни и поведение для улучшения физического и психологического состояния;
- сохранять приверженность к здоровьесберегающему поведению.

Выделяют два основных типа ЛР: 1) лёгочные/дренажные комплексы (ЛДК); 2) дыхательные/вентиляционные комплексы (ДВК). Первые — ЛДК — предназначены для восстановления мукоцилиарного клиренса и основаны на: внелёгочном вибрационном воздействии и постуральном дренаже; внутрилёгочной (интрапульмональной) перкуссии; оптимизации кашля (хаффинг) и дыхательных практиках; вакуумном массаже и бронхоальвеолярном лаваже. Вторые — ДВК — предназначены для усиления дыхательных мышц и нормализации газообмена и основаны на: тренировке дыхательных мышц, оптимизации фаз дыхательного цикла, улучшении механических свойств лёгких, нормализации основных лёгочных объёмов [4].

Построение реабилитационных программ должно основываться на показаниях/противопоказаниях отдельных методик, их возможном взаимодействии и отсутствии полипрагмазии. Ниже представлены основные патологические изменения (общие и респираторные) у пациентов, перенёсших COVID-19, во взаимосвязи с возможными реабилитационными методиками (таблица 1).

Пациенты COVID-19 в большинстве случаях имеют полиорганные поражения, почему на этапе их реабилитации, помимо данных анамнеза и клинического обследования, необходимо дополнительное лабораторное и инструментальное обследование [5].

1. ЛЁГОЧНЫЕ/ДРЕНАЖНЫЕ РЕБИЛИТАЦИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Выбор реабилитационных комплексов должен основываться на наличии показаний/противопоказаний; сопутствующей коморбидной патологии; клинической оценке положительного/отрицательного эффектов проводимых методик. Более подробно механизмы действия, показания, противопоказания отражены в клинических рекомендациях по медицинской реабилитации больных, перенёсших COVID-19 [6].

1.1. Физические тренировки

Цель: стимуляция крово/лимфо обращения в мышцах. *Действие:* применяются аэробные длительные тренировки при малых нагрузках и низкой частоте дыхательных движений (ЧДД) (не выше 100/мин). *Предпочтительные виды*: скандинавская ходьба, гребной тренажёр, плавание стилем «брасс».

1.2. Массаж грудной клетки

Цель: стимуляция крово/лимфо обращения в мышцах. *Действие:* массаж шейно-воротниковой зоны и грудной клетки. *Предпочтительные виды*: методики сдавления и вибромассажа в сочетании с постуральным дренажом.

1.3. Упражнения с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ)

Цель: увеличение равномерности вентиляции лёгких. *Механизм действия:* при нестабильности дыхательных путей положительное давление и высокая скорость воздушного потока при манёвре форсированного выдоха сопровождаются динамической компрессией воздухоносных путей (преждевременный экспираторный коллапс — ПЭК), что вызывает частичное «опорожнение» альвеол и задержку слизи в мелких бронхах. Для предотвращения ПЭК, при отсутствии экспираторных тренажёров, допустимо использование простейших дыхательных методик создания положительного давления конца выдоха (ПДКВ). Для этой цели чаще всего используются эластические предметы с малым сопротивлением, которые возможно надуть (презервативы, медицинские перчатки, воздушные шарики). Необходимо отметить, что манёвр выдоха должен производиться пациентом без значительного участия вспомогательной дыхательной мускулатуры из-за опасности баротравмы лёгких.

Более того, недостатком методики признается неконтролируемое сопротивление и его значительная вариация в процессе выдоха. Эффективность таких дыхательных упражнений остается сомнительной [7].

1.4. Респираторная гимнастика и постуральный дренаж

Цель: стимуляция мукоцилиарного и кашлевого клиренса при обильной трудно отделяемой мокроте. *Механизм действия:* потребность в процедурах существует у пациентов с деструктивными процессами в лёгких или при тракционных бронхоэктазах с выраженным пневмосклерозом. Набор респираторных упражнений определяется локализацией нагноительного процесса. При выполнении дренажных упражнений поражённая зона лёгких должна располагаться выше бифуркации трахеи, что позволяет создать отток жидкого содержимого из поражённых бронхов/полостей (постуральный дренаж). Повысить эффективность постурального дренажа могут предварительные аппликации теплоносителей (лечебные грязи, парафин, озокерит) и облучение лёгкого электромагнитными волнами дециметрового диапазона, разжижающих мокроту и стимулирующих периферическую гемодинамику [8].

Таблица 1. *Патологические изменения и возможные реабилитационные методики*
Table 1. *Pathological changes and possible rehabilitation methods*

Параметр / Parameter	Реабилитационные методики / Rehabilitation techniques
Общие патологические изменения / General pathological changes	
Астенический синдром/ Asthenic syndrome	Галотерапия, психотерапия, лечебное питание, витамины, препараты магния, заместительная терапия тироксином/ Halotherapy, psychotherapy, therapeutic nutrition, vitamins, magnesium preparations, thyroxine replacement therapy
Мышечная слабость/ Muscle weakness	Массаж, лёгкие физические тренировки, заместительная терапия тироксином/ Massage, light physical training, thyroxine replacement therapy
Субфебрилитет/ Subfebrile condition	Парацетамол, низкие дозы стероидных гормонов при сохранении рентгенологических проявлений интерстициального поражения лёгких, антибиотики при подтверждённой бактериальной инфекции/ Paracetamol, low doses of steroid hormones while maintaining radiological manifestations of interstitial lung damage, antibiotics for confirmed bacterial infection
Депрессия/ Depression	Галотерапия, психотерапия, антидепрессанты/ Halotherapy, psychotherapy, antidepressants
Обструктивное апноэ сна/ Obstructive sleep apnea	CPAP-терапия/ CPAP therapy
Нарушения сна/ Sleep disorder	CPAP-терапия, седативные средства, снотворные/ CPAP therapy, sedatives, sleeping pills
Респираторные нарушения / Respiratory disorders	
Гипоксемия/ Hypoxemia	ДОТ, МВС, oPEP, ИПВЛ, CPAP-терапия/ LTOT, InS, oPEP, IPV, CPAP therapy
Гипоксемия с гиперкапнией/ Hypoxemia with hypercapnia	BiPAP/ BiPAP therapy
Лёгочная гипертензия (ЛГ)/ Pulmonary hypertension (PH)	Лекарственная терапия по показаниям, лёгкая и умеренная ЛГ: ДОТ, oPEP, ИПВЛ/ Drug therapy according to indications, mild to moderate PH: LTOT, oPEP, IPV
Бронхообструктивный синдром/ Bronchoobstructive syndrome	Ингаляционные бронхолитики (ДДБА и/или ДДАХ), галотерапия, ИПВЛ, откашливатели/ Inhaled bronchodilators (LABA/LAMA), halotherapy, IPV, CAD
Затруднённое откашливание/ Difficulty in expectoration	Муколитики, галотерапия, ИПВЛ, откашливатели, постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки, АЦД-Х/ Mucolytics, halotherapy, IPV, CAD, postural drainage, chest vibration massage, ACB-H
Не связанная с бронхиальной обструкцией одышка (*исключить проявления сердечной недостаточности)*/ Shortness of breath not associated with bronchial obstruction *(exclude manifestations of heart failure)*	Дыхательные упражнения полного дыхания (пранаяма), МВС, дыхательные упражнения в режиме ПДКВ, oPEP, ИПВЛ, галотерапия, психотерапия / Breathing exercises of full breath (pranayama), InS, breathing exercises with PEEP, oPEP, IPV, halotherapy, psychotherapy
Неравномерность вентиляции и вентиляционно-перфузионные нарушения/ Irregular ventilation and ventilation-perfusion disorders	Дыхательные упражнения полного дыхания (пранаяма), АЦД, МВС, дыхательные упражнения в режиме ПДКВ, oPEP, ИПВЛ/ Complete breathing exercises (pranayama), ACB-H, InS, breathing exercises with PEEP, oPEP, IPV

Примечания: CPAP — неинвазивная вентиляция с положительным давлением; ДОТ — длительная оксигенотерапия; МВС — мотивирующие вдох спирометры; oPEP — дыхательный тренажёр с сопротивлением и осцилляцией воздушного потока на выдохе; ИПВЛ — интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких; BiPAP — двухуровневая неинвазивная вентиляция лёгких; ЛГ — лёгочная гипертензия; ДДБА — длительно действующие b2-агонисты; ДДАХ — длительно действующие антихолинергики; Откашливатели — устройства инсуффляции/эксуффляции; АЦД-Х — активное циклическое дыхание с хаффингом (манёвром быстрого выдоха с откашливанием); ПДКВ — методики с созданием положительного давления в конце выдоха
Note: CPAP — continuous positive airway pressure; LTOT — long-term oxygen therapy; InS– incentive spirometer; oPEP — oscillating positive expiratory pressure device; IPV — intrapulmonary percussive ventilation; BiPAP — bilevel positive airway pressure; LABA — long-acting b2 agonists; LAMA — long-acting M-anticholinergic agent; CAD — cough assist devices (insufflation/exsufflation); ACB-H — active cyclic breathing with huffing (rapid exhalation maneuver with clearing of throat); PEEP — positive end expiratory pressure

1.5. Звуковая респираторная гимнастика

Цель: тренировка дыхательных мышц, увеличение равномерности вентиляции лёгких. *Механизм действия:* в ходе упражнений по произнесению определённых звуков и/или их сочетаний строго определённым способом, вибрация голосовых связок передаётся на гладкую мускулатуру бронхов/лёгких и грудную клетку вызывая расслабление спазмированных мышц. От частоты вибраций зависит сила воздушной струи, возникающей при произнесении тех или иных звуков. Такую методику возможно использовать для тренировки дыхательной мускулатуры, а значит и диафрагмы (самой большой дыхательной мышцы) [8].

1.6. Респираторная гимнастика (пранаяма)

Цель: увеличение равномерности вентиляции лёгких, формирование правильного стереотипа дыхания. *Механизм действия:* осуществление «полного дыхания» в сочетании с формированием правильного дыхательного стереотипа (категория йоговского дыхательного упражнения «пранаяма»). Основой упражнения является последовательная и максимально полная вентиляция различных участков лёгких с возможной нормализацией вентиляционно-перфузионного отношения. *Предпочтительный вид проведения* [8, 9]:

1. Исходное положение — сидя на стуле с прямой и опёртой на спинку спиной, руки на коленях, голова не наклонена («горделивая осанка»);
2. Перед началом упражнений необходимо расслабить грудную клетку, подняв плечи, и затем расслабленно опустив их кзади и назад;
3. Вдох через нос при слегка напряжённой носоглотке (втягивание воздуха как при принюхивании);
4. В первую фазу вдоха вентилируются нижние отделы лёгких. Для этого при сокращении и опущении диафрагмы передняя брюшная стенка выдвигается вперёд;
5. Затем плавно, без задержки вентилируются верхние отделы лёгкого. Для этого во вторую фазу вдоха за счёт работы межрёберных мышц расширятся грудная клетка. Максимальный вдох по возможности осуществляется без заметных усилий со стороны дополнительной дыхательной мускулатуры;
6. Выдох осуществляется не форсировано, а пассивно под тяжестью грудной клетки через неплотно сомкнутые или вытянутые в трубочку губы (эффект «проколотой шины»);
7. Необходимо совершать по 20–30 вдохов 3 раза в день.

1.7. Форсированный экспираторный манёвр с хаффингом

Цель: увеличение равномерности вентиляции лёгких, стимуляция кашлевого клиренса при трудноотделяемой мокроте, расправление ателектазов. *Предпочтительный вид проведения* [10]:

1. После 3–5 медленных глубоких дыхательных движений глубоко вдохнуть носом. Используя диафрагмальное дыхание, выдохнуть через сомкнутые губы (одиночный манёвр);
2. Глубоко вдохнуть и задержать дыхание на 1–3 сек.; выдохнуть средний/низкий лёгочный объем (для очистки от секрета периферического отдела бронхиального дерева);
3. Сделать обычный вдох; затем, во время выдоха, выдавить воздух из лёгких используя мышцы живота и груди с открытой голосовой щелью, произнося звук «ха-аф-фа» (звучит как вынужденный вздох). Повторить несколько раз (3–4 раза);
4. При ощущениях наличия секрета в верхних отделах дыхательных путей, провести выдох с большим/средним лёгочным объёмом (для очистки от слизи проксимальных отделов бронхов). Повторить манёвр 2–3 раза;
5. Провести несколько релаксационных диафрагмальных манёвров перед следующим кашлевым усилием.

1.8. Метод «активного циклического дыхания» (АЦД)

Цель: увеличение равномерности вентиляции лёгких, стимуляция кашлевого клиренса при трудноотделяемой мокроте, расправление ателектазов. *Механизм действия*: основан на сочетании трёх дыхательных техник: «дыхательный контроль», «контроль расширения грудной клетки», «форсированный экспираторный манёвр с хаффингом» (рис. 1) [10, 11].

Дыхательным контролем (ДК) называют технику диафрагмального контроля вдоха/выдоха в спокойном темпе для расслабления дыхательных путей и мышц. При выполнении ДК пациент контролирует верхнюю часть грудной клетки, дышит привычным для него дыхательным объёмом (ДО) с привычной дыхательной частотой (ЧДД). Эффективностью техники считается субъективное ощущение «разбухания» вокруг талии при вдохе, связанное с опускающейся диафрагмой, исчезающее при выдохе. По существу, ДК является связующей основой между циклами активных дыхательных техник (АДТ).

Контролем расширения грудной клетки (КРГК) называют технику глубокого/полного медленного вдоха с кратковременной задержкой дыхания (1-2 сек.) и последующим спокойным выдохом. КРГК позволяет воздуху распространиться в самые дистальные отделы бронхиального дерева пациента. Более того, КРГК повышает воздушный поток периферических дыхательных путей (ДП), что существенно повышает воздушные объёмы, мобилизующие трахеобронхиальный секрет. Достаточным признается 3-4 цикла КРГК, что позволяет избежать мышечной усталости и гипервентиляции.

Форсированный экспираторный манёвр с хаффингом (ФЭМ-Х) представляет собою технику 2-х последовательных форсированных (резких) выдохов с открытой голосовой щелью и ртом, имитирующих звук «ХА-А-А-А-ФА» (отсюда название «ХАФФИНГ»). В момент ФЭМ-Х возможна экспекторация (откашливание) мокроты, в связи с чем данная техника обычно завершает круг/цикл дыхательных техник (рис.1).

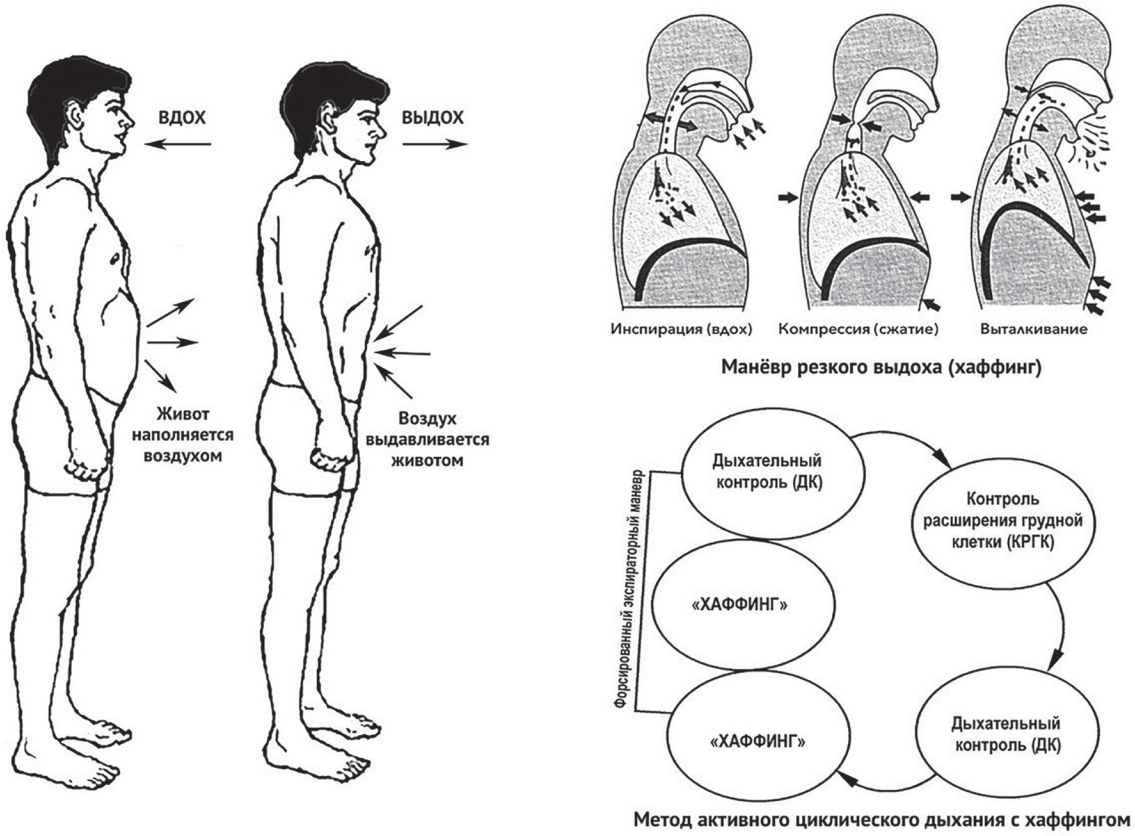


Рисунок 1. *Схематическое представление метода активного циклического дыхания с манёвром хаффинга. Объяснение в тексте. (Адаптировано из: Fink JB. Respir Care. 2007;52(9):1210-21, [12])*

Figure 1. *Schematic representation of the method of active cyclic breathing with the huffing maneuver. The explanation in the text. (Adapted from: Fink JB. Respir Care. 2007 Sep;52(9):1210-21, [12])*

Пациентам с гиперсекрецией или продукцией большого объёма мокроты без гиперреактивности бронхов, ателектазов, выраженных слизистых пробок/закупорок мелких бронхов необходим цикл ДК + КРГК + ДК + 2-ФЭМ-Х, с повторением 4-6 раз при проведении АЦД. При наличии бронхоспазма/обструкции ДП рекомендовано увеличение повторов ДК (>4/цикл), в то время как при ателектазах, рестриктивной патологии (сжатие лёгких) необходимо повышение количества КРГК (>6/цикл). Очевидным показателем эффективности АЦД-терапии является улучшение аускультативных показателей лёгких. Однако, преимущества данной стратегии (АЦД) в различных группах пациентов с респираторной патологией остаются малопонятными [11].

2. ДРЕНАЖНЫЕ РЕБИЛИТАЦИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ С ТРЕНАЖЁРАМИ.

В ряде случаев реабилитационные мероприятия, особенно связанные с восстановлением дренажной функции, невозможны без использования специальных медицинских приборов — дыхательных тренажёров (ДТр) — позволяющих существенно повысить эффективность манипуляции и комплаенс пациента к ней. Среди наиболее часто используемых ДТр принято выделять: 1) мотивирующие вдох (побуждающие ко вдоху) спирометры (МВС или InS) (от англ. «incentive spirometer», InS); 2) устройства контроля положительного давления конца выдоха (PEEP/PEP) (от англ. «positive end expiratory pressure device», PEEP); 3) устройства контроля положительного давления и воздушных осцилляций на выдохе (oPEP) (от англ. «oscillating positive expiratory pressure device», oPEP) [13].

2.1. Гиперинфляционная (объём расширяющая) терапия с МВС

Гиперинфляционная (объём расширяющая) терапия с перемежающимся давлением (ГТПД) представляет собою вариант физиотерапевтического воздействия на лёгочный аппарат на вдохе избыточного объёма/давления, расправляющего ателектазы и тренирующие инспираторные дыхательные мышцы пациента. На практике ГТПД невозможна без устройств контроля вдыхаемого воздуха, именуемых как «мотивирующие вдох спирометры» (МВС). МВС-устройства воздействуют на дистальные отделы лёгочного аппарата пациента и подразделяются на: 1) контролирующие вдыхаемый поток (потоковые МВС или ПМВС); 2) контролирующие вдыхаемый объём (объёмные МВС или ОМВС) [14].

Цель терапии: тренировка дыхательной мускулатуры, увеличение равномерности вентиляции лёгких,

рекрутирование плохо вентилируемых участков. *Механизм действия*: основан на сочетании расправления/открытия суженных/обтурированных дыхательных путей, усиления коллатеральной вентиляции, времени «альвеолярной открытости» лёгких. Главным образом ГТПД-терапия позволяет устранить «воздушную ловушку», предотвратить/расправить лёгочный ателектаз, мобилизовать/экспекторировать скопившийся трахеобронхиальный секрет. Другими словами, проведение ГТПД-терапии связано с «нагрузкой», стимулирующей усиление газообмена O_2 и CO_2, что повышает «альвеолярную стратификацию» (диффузионные изменения фазы газ/кровь) и перфузию (кровоток). Более того, повышение коллатеральной вентиляции/кровотока существенно уменьшит альвеолярные коллапсы и увеличит длительность «альвеолярной открытости». Такое воздействие именуется «манёвром рекрутмента» — преднамеренным действием, повышающим динамическое транспульмональное давление для полного открытия нестабильных/безвоздушных (коллапсированных) альвеол [15].

2.2. Терапия положительным давлением с тренажёрами PEEP/PEP

Респираторная поддержка с положительным давлением в дыхательных путях необходима пациентам с нестабильностью/вариабельностью просвета ДП. Наиболее часто она проводится с применением устройств контроля положительного давления выдоха (PEEP/PEP). *Цель:* мобилизация и эвакуация трахеобронхиального секрета методом повышения внутригрудного давления дистальных отделов лёгких; усиления коллатеральной вентиляции и тренировки дыхательной мускулатуры. *Механизм действия*: основан на физиологических эффектах устранения альвеолярных коллапсов, увеличении времени «альвеолярной открытости», повышении коллатеральной вентиляции/кровотока. Основными показаниями к проведению PEEP/PEP — терапии являются [17]:

- «возвратная» мокрота, не реагирующая на спонтанный кашель;
- лёгочные заболевания с гиперсекрецией/накоплением секрета, успешно леченые методом постурального дренажа (включая манипуляции на грудной клетке);
- необходимость устранения «воздушной ловушки» и ателектаза лёгкого;
- оптимизация распределения аэрозоля при бронхорасширяющей терапии

PEEP/PEP устройства могут быть исполнены в виде самостоятельных модулей, либо в виде «насадки для небулайзеров». Последние позволяют выполнять PEEP/PEP-терапию одновременно с небулизацией лекарственного препарата. В таких случаях, PEEP/PEP-насадка формирует высокое экспираторное давление 20 — 90 мбар. Очевидно, что такое давление существенно ограничивает/тренирует выдох, что определяет хорошее сочетание PEEP/PEP-насадки с мало объёмными сетчатыми (меш) небулайзерами. При необходимости применения низкого давления (10 — 20 мбар) у пациентов с ослабленным «дыхательным драйвом» (дыхательная недостаточность с нормокапническим рисунком) следует использовать самостоятельные модули с манометром PEEP/PEP, коммутирующиеся с лицевой гарнитурой (маска или мундштук) [10].

2.3. Терапия положительным давлением с тренажёрами oPEP

Респираторная поддержка с положительным давлением в дыхательных путях может сочетаться с осцилляционным воздействием на лёгочный компонент. Наиболее часто она проводится с применением устройства контроля положительного давления и воздушных осцилляций на выдохе (oPEP). *Цель:* мобилизация и эвакуация трахеобронхиального секрета методом повышения внутригрудного давления дистальных отделов лёгких; усиления коллатеральной вентиляции и тренировки дыхательной мускулатуры; стимуляция кашля. *Механизм действия*: основан на физиологических эффектах выдоха против положительного давления с быстро изменяющимся/осциллирующим сопротивлением, позволяющим стабилизировать/открыть дыхательные пути (эффект расклинивания), устранить «воздушные ловушки» (эффект расклинивания), разжижить и мобилизовать секрет (тиксотропный эффект), стимулировать мукоцилиарный клиренс (эффект резонансной частоты с реснитчатым эпителием на частоте 12 — 15 Гц). oPEP-терапия высоко безопасна, поскольку небольшие порции воздуха не способны резко повысить давление и спровоцировать баротравму лёгких. Более того, рабочее давление oPEP-терапии считается низким в диапазоне 15 — 20 мбар. Основные показаниями к проведению oPEP — терапии совпадают с таковыми для PEEP/PEP — терапии [18]. oPEP устройства могут быть исполнены в виде самостоятельных модулей, коммутирующихся с эндотрахеальной трубкой или трахеостомой. После основных лечебных процедур (основной терапии) или дополнительной бронхолитической терапии *предпочтителен следующий способ выполнения процедуры:* [10]:

1. Пациент в положении «сидя» с прямой спиной и вытянутой вверх головой выполняет технику расслабленного контроля над дыханием;
2. Проводятся глубокие вдохи (глубже обычного дыхания в 2–3 раза), с задержкой дыхания на высоте вдоха на 2–3 секунды; необходимо выполнить минимум 3 повторения;
3. Через мундштук флаттера (oPEP-устройства) пациент вдыхает и выдыхает с усилием (поток выдоха превышает привычный в 2-3 раза) больше 6 секунд, избегая непродуктивного кашля в начале выдоха; следует располагать oPEP-устройство горизонтально, добиваясь максимально эффективных вибраций; необходимо выполнить от 15 до 20 повторений;
4. Выполняется «манёвр форсированного выдоха с хаффингом» (ФЭМ-Х) или аналогичный указанному для стимуляции кашля и экспекторации мокроты; необходимо выполнить минимум 2 повторения.

3. ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АППАРАТНЫЕ РЕБИЛИТАЦИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

3.1. Интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких (ИПВЛ)

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких (ИПВЛ) представляет собою гибридную форму высокочастотной вентиляционной поддержки, при которой пневматические диффузионные конвективные «воздушные толчки», называемые «перкуссиями» (от англ. «percussion» — перкуссия, выстукивание), подаются в дыхательные пути пациента с определённой частотой, формируя у него необходимый дыхательный объём (ДО) для поддержания газообмена [19]. «Сердцем» аппаратного комплекса «ПЕРКУССИОНЕР» (Percussionaire Corporation, США) является блок «Фазитрон» — специальный частотный прерыватель, разработанный по оригинальной идее медицинского инженера Фореста М. Берда в 1980 г. в Айдахо, США. *Цель:* стимуляция мукоцилиарного и кашлевого клиренса, усиление коллатеральной вентиляции, стимуляция лёгочной микроциркуляции, нормализация вентиляционно-перфузионного соотношения, предотвращение «воздушной ловушки» и коллапсов мелких дыхательных путей [20]. *Принцип действия «прост и гениален».* Во-первых, «Фазитрон» работает от энергии сжатого воздуха (давление в 4-6 атмосфер), поступающего из газового баллона (транспортный вариант) или воздушного компрессора (порт высокого давления, реанимационная консоль). Это делает аппарат универсальным, то есть независимым от электропитания, что принципиально важно при транспортировке пациента. Во-вторых, «Фазитрон» не нуждается в спонтанном дыхании пациента, в отличие от большинства аппаратов для НВЛ. Под действием сжатого газа внутренний поршень «Фазитрона» совершает возвратно-поступательные движения, нарезая воздушный поток на «перкуссии», которым сообщается определённая частота. Частоту перкуссий возможно регулировать в широком диапазоне (от 100 до 1000 Гц). Распространяясь поступательно, перкуссии формируют собственный «туннель/канал» (как, например, у вращающейся пули), способный доставить порцию воздуха/газа до альвеолярной зоны. Такая доставка не зависит от участия пациента в дыхании. Наличие «туннеля» не позволяет двигающейся

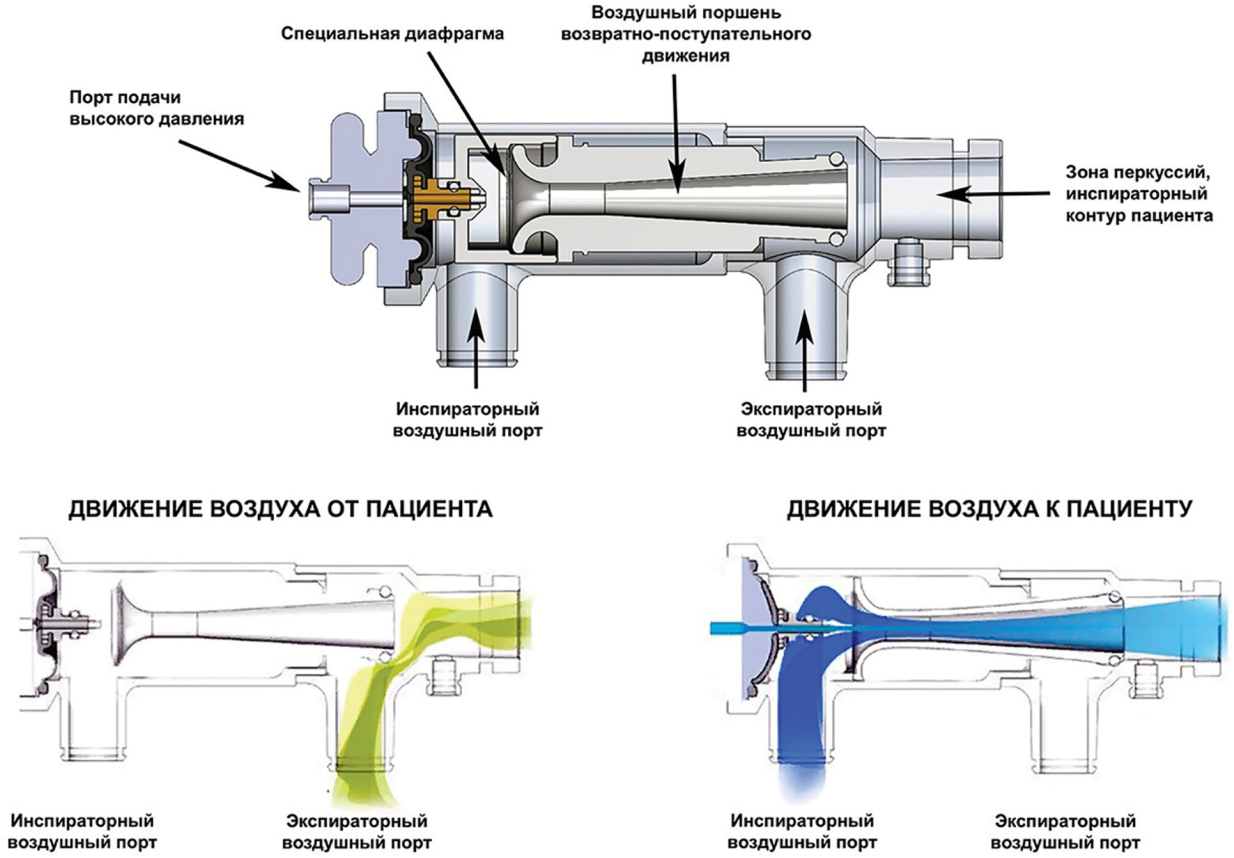


Рисунок 2. *Схема устройства блока «Фазитрон». Вертикальный разрез. Объяснение в тексте. (Источник: Percussionaire Corp., Sandpoint, Idaho 83864 USA. [Electronic resource]. URL: https://percussionaire.com/products/phasitron. (date of the application: 22.12.2020))*

Figure 2. *Device diagram of the «Phasitron» block. Vertical section. The explanation in the text. (Source: Percussionaire Corp., Sandpoint, Idaho 83864 USA. [Electronic resource]. URL: https://percussionaire.com/products/phasitron. (date of the application: 22.12.2020))*

порции воздуха оказывать давление «Pr» (от англ. «pressure», Pr) на дыхательные пути пациента, что обеспечивает формирование ДО при нулевых значениях «Pr» (рис. 2) [20].

В-третьих, оригинальным решением поддержания постоянства ДО, необходимого пациенту, явилась идея «открытого дыхательного контура», позволяющего при необходимости «присасывать» порцию воздуха извне (поддерживается необходимый уровень кислорода во вдыхаемой смеси — FiO_2) или свободно «выдыхать» порцию воздуха (отсутствие сопротивления на выдохе). На практике это позволяет полностью отказаться от использования кислородных блендеров/смесителей, создаёт возможность для увлажнения воздуха, резко уменьшает расход «рабочего газа», позволяет совместить эту зону с небулайзером для своевременной доставки лекарственного вещества. Более того, в соответствии с третьим законом Ньютона (закон равенства действия и противодействия), поступательные перкуссии, достигающие альвеолярной зоны, вызывают обратные пневматические толчки и движение воздуха кнаружи (названные по автору идеи «потоки Бёрда»). Это способствует усилению дренажа трахеобронхиальный секрета и мокроты, активирует регулярность сокращений реснитчатого эпителия, что восстанавливает/нормализует мукоцилиарный клиренс у пациента (рис. 3) [20].

Четвертым уникальным свойством «Фазитрона» является биологически обратная связь «пациент-устройство», реализующаяся посредством автоматической регулировки «сопротивление/давление». Основанная на законе сохранения энергии, система автоматически повышает скорость потока при понижении давления и уменьшает его при возрастании давления. Это полностью исключает возможность баротравмы лёгкого в зонах с высоким сопротивлением («высокой узости»), что позволяет говорить о высокой безопасности данного аппаратного комплекса даже у новорождённых, когда другие методы НВЛ-терапии практически невозможны. Более того, это способствует высокому «рекрутированию» альвеол в газообмен и стимулирует перфузию ранее «молчащих» зон лёгкого.

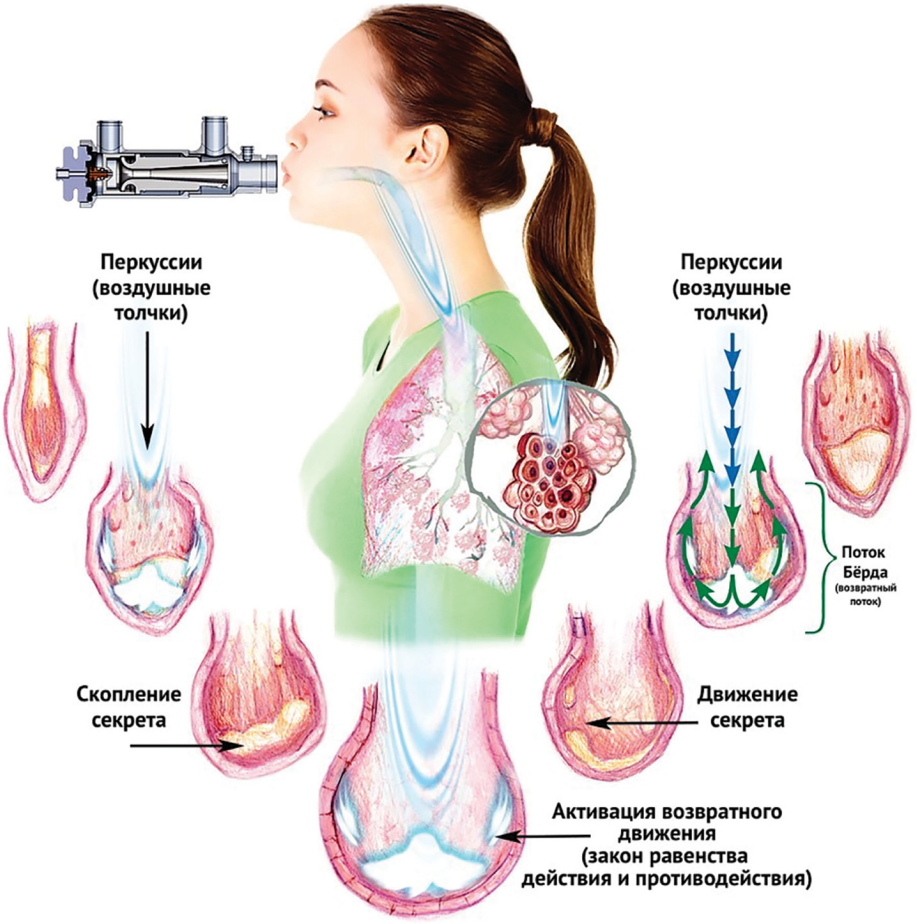


Рисунок 3. *Схематическое представление механизма формирования «потока Бёрда». Объяснение в тексте. (Источник: Percussionaire Corp., Sandpoint, Idaho 83864 USA [Electronic resource]. URL: https://percussionaire.com/products/travel-air. (date of the application: 12.12.2020))*

Figure 3. *Schematic representation of the "Byrd flow" formation mechanism. The explanation in the text. (Source: Percussionaire Corp., Sandpoint, Idaho 83864 USA [Electronic resource]. URL: https://percussionaire.com/products/travel-air. (date of the application: 22.12.2020))*

Таким образом, основные механизмы действия ИПВЛ-терапии связаны с [21]:

- вовлечением лёгочных структур в газообмен или «рекрутирование лёгких»;
- мобилизацией и экспекторацией/откашливанием трахеобронхиального секрета;
- усилением диффузионной способности лёгких;
- улучшением бронхиального кровотока и лёгочной микроциркуляции;
- восстановлением воздушного потока и устранением «воздушных ловушек».

Предпочтителен следующий способом выполнения процедуры: [10]:

1. Пациент в положении сидя выполняет расслабленное дыхание в привычном ритме;
2. Через мундштук «Фазитрона» пациент вдыхает и выдыхает в привычном темпе, избегая непродуктивного кашля в начале выдоха; с помощью аппаратного регулятора следует выбрать «основную» частоту перкуссий, хорошо переносимую пациентом; длительность этапа не должна превышать 5 минут;
3. Пациент продолжает вдыхать/выдыхать через мундштук фазитрона; с помощью аппаратного регулятора частота перкуссий повышается вдвое; если появляется продуктивный кашель возможно откашливание; длительность этапа не должна превышать 15 минут;
4. Пациент продолжает вдыхать/выдыхать через мундштук фазитрона; с помощью аппаратного регулятора частота перкуссий снижается до «основной»; если появляется продуктивный кашель возможно откашливание; длительность этапа не должна превышать 5 минут;

Общая длительность процедуры не должна превышать 30 минут с повторением сеанса до 4 р/день, поскольку возможно преждевременное утомление пациента.

3.2. Аппаратная инсуффляция/эксуффляция с осцилляциями.

Идея механической поддержки кашлевого рефлекса пациента реализована в аппаратных комплексах «инсуффляции/эксуффляции» MI-E (от англ. «mechanical insufflation-exsufflation», MI-E). Комплекс MI-E представляет собою нагнетатель/отсасыватель (инсуффлятор/эксуффлятор) воздуха, позволяющий за короткое время создать перепад давления в дыхательных путях пациента, согласованный с фазой вдох/выдох. Это стимулирует кашлевой рефлекс и усиливает мукоцилиарный клиренс с экспекторацией секрета. Благодаря этому такие устройства получили название «откашливатели» [22]. *Цель:* стимуляция мукоцилиарного и кашлевого клиренса, тренировка дыхательной мускулатуры. *Механизм действия*: основан на стимуляции кашля в момент резкого перепада давления в дыхательных путях. Для предотвращения баротравмы при инсуффляции (до +60 мбар) и ранних экспираторных коллапсов мелких бронхов при эксуффляции (до -60 мбар) в контур пациента подаётся осцилляция частотой 10 Гц, стабилизирующая просвет дыхательных путей (рис. 4).

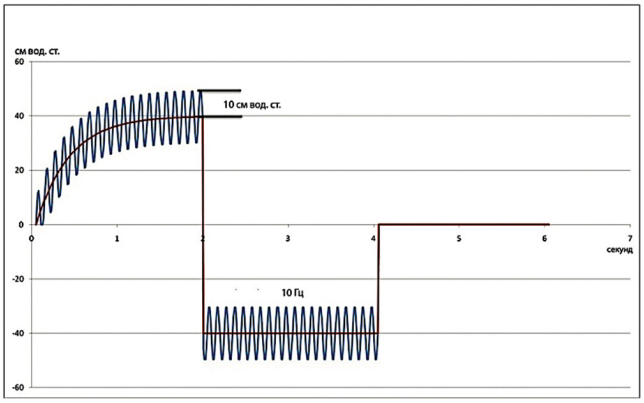


Рисунок 4. *Схема механизма инсуффляции/эксуффляции с осцилляциями. Синей линией показана кривая давления (+40 см вод. ст./-40 см вод. ст.) при осцилляциях 10 Гц в фазе вдох/выдох длительностью 2 секунды. (Адаптировано: CoughAssist E70. Philips Respironics. [Electronic resource]. URL: https://philipsproductcontent.blob.core.windows.net/assets/20170908/b932adc03e96f6f21f2b8512458fa06f.pdf (date of the application: 22.12.2020))*

Figure 4. *Diagram of the insufflation/exufflation mechanism with oscillations. The blue line shows the pressure curve (+40 cm H_2O / -40 cm H_2O) at 10 Hz oscillations in the inhale/exhale phase lasting 2 seconds. (Adapted By: CoughAssist E70. Philips Respironics. [Electronic resource]. URL: https://philipsproductcontent.blob.core.windows.net/assets/20170908/b932adc03e96f6f21f2b8512458fa06f.pdf (date of the application: 22.12.2020))*

Одним из наиболее интересных аппаратных комплексов MI-E является откашливатель Cough Assist E70 (Philips Respironics, США) [23].

Установлены абсолютные противопоказания к проведению MI-E [24]: 1) буллезная эмфизема лёгких; 2) пневмоторакс и баротравма в анамнезе; 3) неконтролируемый приступ удушья; 4) тяжёлая гипотензия и/или лёгочное кровотечение; 5) полный коллапс верхних ДП (немое лёгкое). Особого внимания и повышенного контроля потребуют пациенты при: 1) проведении процедуры после приёма пищи; 2) гастроэзофагеальном рефлюксе; 3) резком повышении ЧДД; 4) нестабильности гемодинамики; 5) выраженном бронхоспазме; 6) выраженных болях в грудной клетке. *Предпочтителен следующий способом выполнения процедуры:* [10]:

1. Пациент в положении сидя выполняет расслабленное дыхание в привычном ритме;
2. Через лицевую гарнитуру (маску) пациент производит 2 — 3 секундный вдох (необходимо выполнить предустановку параметров в режим «автоматический», длительность вдоха 0 — 5 сек. с шагом 0.1, частота осцилляций 10 Гц), избегая непродуктивного кашля в начале вдоха;

3. Через лицевую гарнитуру (маску) пациент производит 2 — 5 секундный выдох (необходимо выполнить предустановку параметров в режим «автоматический», длительность выдоха 0 — 5 сек. с шагом 0.1, частота осцилляций 10 Гц), избегая непродуктивного кашля в начале выдоха;
4. Повторение цикла вдох/выдох через лицевую гарнитуру (маску); с помощью аппаратного регулятора осцилляций установить хорошо переносимую частоту 1 — 20 Гц; если появляется продуктивный кашель — возможно откашливание.

Общая длительность процедуры не должна превышать 30 минут с повторением сеанса до 4 р/день, поскольку возможно преждевременное утомление пациента.

3.3. Длительная малопоточная оксигенотерапия (кислородотерапия).

Длительная малопоточная оксигенотерапия (ДОТ) является методом восстановления газообменной функции при значительной гипоксемии покоя, определяемой как PaO_2 £55 мм рт. ст. (7,3 кПа), или доказанной хронической гипоксемии PaO_2 56 — 59 мм рт. ст. (7,4 — 8,0 кПа) у пациентов с лёгочным сердцем, полицитемией, лёгочной гипертензией. У пациентов с физиологическим уровнем гемоглобина критерием ДОТ является уровень насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) меньше 88% [6, 25]. *Цель:* ликвидация/минимизация дыхательной недостаточности (ДН), стимуляция мукоцилиарного клиренса. *Механизм действия*: основан на свойствах умеренных концентраций (21% <FiO_2 <60%) кислорода низких потоков (<5,0 л/мин) стимулировать тканевые обменные процессы, мукоцилиарный клиренс и поддерживать физиологическое постоянство напряжения артериальной крови кислородом (PaO_2). Для выполнения ДОТ в домашних условиях используются кислородные концентраторы — портативные устройства медицинского назначения, разделяющие обычный воздух (FiO_2=21%) на фракцию азота (N_2) и кислорода (O_2). Оптимальной гарнитурой для проведения ДОТ в домашних условиях признается «носовая канюля», обладающая максимальным комплаенсом для пациента и эффективностью доставки газовой смеси. Необходимо помнить, что реальное значение FiO2 зависит от геометрии носоглотки, ротового дыхания, минутной вентиляции, дыхательного рисунка (дыхательного объёма и минутной вентиляции лёгких) [10].

Предпочтителен следующий способом выполнения процедуры: [25]:

- Длительность ДОТ должна превышать 15 часов/сутки; проведение ДОТ в течении 24 часов может иметь дополнительные преимущества;
- Инициация ДОТ осуществляется потоком в 1,0 — 1,5 л/мин и титруется ступенчато (шаг в 0,5 л/мин) до достижения SpO_2 >93%;
- У пациентов с сохранённой физической активностью ДОТ необходимо сочетать с дополнительной кислородотерапией, особенно в период физической нагрузки;
- Контроль проведения ДОТ необходимо проводить каждые 3 месяца путём анализа газового состава артериальной крови для оценки дальнейшей эффективности процедуры;
- «Визиты контроля» на 6-м и 12-м месяце ДОТ осуществляет клиницист, имеющий необходимую подготовку в области респираторной медицины.

4. РЕБИЛИТАЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Особенностью реабилитационной лекарственной терапии является её воздействие на пациента с учетом коморбидности. В случае низкой коморбидности, эффективность реабилитационной лекарственной терапии вызывает сомнения [6, 26, 27].

4.1. Бронхолитическая терапия (комбинированные бронхолитики)

Комбинированная бронхолитическая (бронхорасширяющая) терапия необходима пациентам с доказанной обструкцией дыхательных путей различной степени тяжести. При отсутствии обструктивных нарушений такая терапия напрямую сопряжена со сторонними и нежелательными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при передозировке препарата у лиц, впервые её получающих. При необходимости возможно рациональное сочетание короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) и антихолинергиков (КДАХ) с их ретардными формами. В случаях пост-COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) многократно возрастает возможность тяжёлого обострения ХОБЛ. Это потребует разумного сочетания длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ), являющихся базисной терапией ХОБЛ, с небулайзерной доставкой высоких доз КДБА+КДАХ длительностью от 2 до 6 недель. В случае пост-COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой (БА) возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и/или развитие среднетяжёлого обострения БА. В таких случаях разумно усиление терапии БА высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и небулайзерной доставкой высоких доз КДБА+КДАХ длительностью от 4 до 8 недель [6, 26].

4.2. Муколитическая терапия

Нарушение мукоцилиарного клиренса возможно у большинства пост-COVID-19 пациентов, учитывая, что новый коронавирус SARS-CoV-2 обладает сильным отрицательным воздействием на бронхолёгочный аппарат (отёк, воспаление, гиперсекреция трахеобронхиального секрета, усиление бронхиальной обструкции) [28], что делает актуальным длительное назначение (>1 месяца) мукоактивных препаратов. Наибольшую целесообразность муколитической терапии имеют пациенты с хроническим кашлем (> 8 недель) и трудно отделяемой мокротой. Среди противокашлевых препаратов принято выделять группу «периферического действия» (леводропропизин), подавляющих

высвобождение нейропептидов и гистамина. Данные лекарственные препараты не оказывают негативного влияния на ЦНС и мукоцилиарный транспорт. При изнуряющем непродуктивном кашле возможно назначение не кодеиновых препаратов центрального действия (бутамират), снижающих возбудимость кашлевого центра. Однако, особую роль играют детоксицирующие муколитики (карбоцистеин, N-ацетилцистеин, эрдостеин) и муколитики, стимулирующие моторную и секретолическую функцию дыхательных путей (амброксол).

4.3. Терапия системными кортикостероидами

Остаётся малопонятным и дискуссионным назначение системных глюкокортикостероидов (СГК) пациентам, перенёсшим COVID-19. Очевидно, что у пост-COVID-19 пациентов могут длительно (более 90 дней) сохраняться морфологические изменения лёгких («матовое стекло» при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ)), что отражает существование поздней медленной фазы экссудативных изменений; могут сохраняться признаки общей воспалительной реакции (слабость, астенизация, субфебрильная температура, снижение аппетита) без доказательств бактериальной инфекции, что наводит на размышление о СГК-терапии. В тоже время, хорошо известные сторонние/побочные эффекты СГК-терапии (гипергликемия, артериальная гипертензия, гастропатия, бактериальная суперинфекция, остеопороз) существенно ограничивают разумность такой лечебной стратегии [29]. Несмотря на это, пост-COVID-19 пациентам, имеющим феномен «матового стекла» после 90-го дня заболевания, целесообразно проведение низкодозовой СГК-терапии метилпреднизолоном (4 — 8 мг) длительностью 1,5 –3,0 месяца. Аргументация такой лечебной стратегии основывается на чрезвычайной схожести лёгочных МСКТ-признаков у пост-COVID-19 пациентов с рентгенологическими признаками лёгочных васкулитов, при которых СГК-терапия крайне эффективна. Назначение высокодозовой СГК-терапии, моноклональной, анти-интерлейкин-6 (тоцилизумаб) терапии, в том числе для устранения «цитокинового шторма», на этапе реабилитации пост-COVID-19 пациентов не актуально [6, 29].

4.4. Другая лекарственная терапия

Развитие у пост-COVID-19 пациентов лёгкой лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (<50 мм рт.ст.) не требует дополнительного медикаментозного вмешательства и самостоятельно разрешается к 90-му дню заболевания. Однако, при сохранении и выраженности клинических симптомов ЛАГ необходимо назначение терапевтических доз диуретиков, амлодипина, силденафила. Назначение бозентана и простаноидов оправдано только в случаях прогрессирующей ЛАГ. При сопутствующей сердечно-сосудистой коморбидности доказано противовоспалительное плейотропное действие на мелкие сосуды и бронхи пост-COVID-19 пациентов статинов и аддитивное действие низких доз селективных β- адреноблокаторов (эффект «сверхрегуляции»). С другой стороны, у таких пациентов терапия артериальной гипертензии (АГ) требует назначения высоких доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), что объясняется их воздействием на ангиотензин II (важнейший компонент воспалительной реакции при COVID-19) [6].

Заключение

Современная медицина располагает широким арсеналом лекарственных и немедикаментозных способов реабилитации пост-COVID-19 пациентов. Более того, выбор правильных методик реабилитации и персонализация реабилитационных программ с учётом индивидуальной клинической ситуации позволяет избежать/предотвратить функциональные нарушения и восстановить качество жизни пост-COVID-19 пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

С.Л. Бабак (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220): обоснование и написание рукописи, разработка дизайна и метаанализ данных, англоязычный перевод научного материала

М.В. Горбунова (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2039-0072): разработка дизайна, метаанализ данны, поиск литературных источников, оформление работы в целом

А.Г. Малявин (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6128-5914): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение материала для публикации

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

S.L. Babak (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6571-1220): substantiation and writing of the manuscript, design development and meta-analysis of data, English translation of scientific material

M.V. Gorbunova (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2039-0072): design development, meta-analysis of data, search for literary sources, registration of work in general

A.G. Malyavin (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6128-5914): substantiation and writing of the manuscript, review of critical intellectual content, final approval of material for publication

Список литературы / References:

1. Singh S.J., Barradell A.C., Greening N.J. et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. BMJ Open. 2020;10(12):e040213. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040213.
2. Smits M., Staal J.B., van Goor H. Could Virtual Reality play a role in the rehabilitation after COVID-19 infection? BMJ Open Sport Exerc Med. 2020;6(1):e000943. doi: 10.1136/bmjsem-2020-000943.

3. Smondack P., Gravier F.É., Prieur G. et al. Kinésithérapie et COVID-19: de la réanimation à la réhabilitation à domicile. Synthèse des recommandations internationales [Physiotherapy and COVID-19. From intensive care unit to home care-An overview of international guidelines]. Rev Mal Respir. 2020;37(10):811-822. French. doi: 10.1016/j.rmr.2020.09.001.
4. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: A Critical Review. Front Med (Lausanne). 2020;7:454. doi: 10.3389/fmed.2020.00454.
5. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В. и др. Патоморфологические изменения в лёгких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. Терапия. 2020; 5: 35-46. doi:10.18565/therapy.2020.5.35-46.
Zayratyants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V. et al. Pathological changes in the lungs in COVID-19: clinical and therapeutic parallels. Therapy. 2020; 5: 35-46 doi:10.18565/therapy.2020.5.35-46. [In Russian].
6. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. и др. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Терапия. 2020; 26(S5): 4-48 doi: 10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48.
Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. and others. Medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 infection. Therapy. 2020; 26(S5): 4-48 doi: 10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48 [In Russian].
7. Demchuk A.M., Chatburn R.L. Performance Characteristics of Positive Expiratory Pressure Devices. Respir Care. 2020:respcare.08150. doi: 10.4187/respcare.08150.
8. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 352 с.
Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glazkova I.I. Rehabilitation for respiratory diseases. M.: GEOTAR-Media. 2010; 352 p. [In Russian].
9. Shukla M, Chauhan D, Raj R. Breathing exercises and pranayamas to decrease perceived exertion during breath-holding while locked-down due to COVID-19 online randomized study. Complement Ther Clin Pract. 2020;41:101248. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101248.
10. Мартынов А.И., Адашева Т.В., Бабак С.Л., и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Национальные клинические рекомендации: пульмонология. Терапия. 2019; 5(приложение):101-152.
Martynov A.I, Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Physiotherapy and oxygen therapy for patients with respiratory disorders and impaired mucociliary clearance. Clinical gudelines. Therapy. 2019; 5(Suppl):101–152 [In Russian].
11. Donadio M.V.F., Campos N.E., Vendrusculo F.M. et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. Braz J Phys Ther. 2019:S1413-3555(19)30062-0. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.11.003.
12. Fink J.B. Forced expiratory technique, directed cough, and autogenic drainage. Respir Care. 2007 Sep;52(9):1210-21.
13. Iannaccone S., Castellazzi P., Tettamanti A. et al. Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. Arch Phys Med Rehabil. 2020;101(9):1656-1661. doi: 10.1016/j.apmr.2020.05.015.
14. Eltorai A.E.M., Baird G.L., Eltorai A.S. et al. Perspectives on Incentive Spirometry Utility and Patient Protocols. Respir Care. 2018;63(5):519-531. doi: 10.4187/respcare.05872.
15. Kotta P.A., Ali J.M. Incentive Spirometry for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications After Thoracic Surgery. Respir Care. 2020:respcare.07972. doi: 10.4187/respcare.07972.
16. Leemans G., Belmans D., Van Holsbeke C. et al. A Functional Respiratory Imaging Approach to the Effect of an Oscillating Positive Expiratory Pressure Device in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Jun 4;15:1261-1268. doi: 10.2147/COPD.S242191.
17. McIlwaine M., Button B., Nevitt S.J. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11):CD003147. doi: 10.1002/14651858.CD003147.pub5.
18. Tse J., Wada K., Wang Y. et al. Impact of Oscillating Positive Expiratory Pressure Device Use on Post-Discharge Hospitalizations: A Retrospective Cohort Study Comparing Patients with COPD or Chronic Bronchitis Using the Aerobika® and Acapella® Devices. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 2527-2538. doi: 10.2147/COPD.S256866.
19. Riffard G, Toussaint M. Ventilation à percussions intrapulmonaires: fonctionnement et modalités de réglage [Intrapulmonary percussion ventilation: operation and settings]. Rev Mal Respir. 2012;29(2):347-54. French. doi: 10.1016/j.rmr.2011.12.003.
20. PMID: 33085298 Murthy PR, AK A.K. High Frequency Ventilation. [Updated 2020 Sep 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020: 17p.
21. Reychler G., Debier E., Contal O. et al. Intrapulmonary Percussive Ventilation as an Airway Clearance Technique in Subjects With Chronic Obstructive Airway Diseases. Respir Care. 2018;63(5):620-631. doi: 10.4187/respcare.05876.
22. Dale C.M., McKim D., Amin R. et al. Education Experiences of Adult Subjects and Caregivers for Mechanical Insufflation-Exsufflation at Home. Respir Care. 2020;65(12):1889-1896. doi: 10.4187/respcare.07534.
23. Philips Respironics. Руководство пользователя Cough Assist E70. 2012: 48с. [Electronic resource]. URL: https://philipsproductcontent.blob.core.windows.net/assets/20170908/b932adc03e96f6f21 f2b8512458fa06f.pdf (date of the application: 22.12.2020) [In Russian].
Philips Respironics. Cough Assist E70 User Manual 2012: 48p. [Electronic resource]. URL: https://philipsproductcontent.blob.core.windows.net/assets/20170908/b932adc03e96f6f21 f2b8512458fa06f.pdf (date of the application: 22.12.2020).
24. Chatwin M., Simonds A.K. Long-Term Mechanical Insufflation-Exsufflation Cough Assistance in Neuromuscular Disease: Patterns of Use and Lessons for Application. Respir Care. 2020;65(2):135-143. doi: 10.4187/respcare.06882.
25. Khor Y.H., Renzoni E.A., Visca D. et al. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. ERJ Open Res. 2019;5(3):00118-2019. doi: 10.1183/23120541.00118-2019.
26. Spruit M.A., Holland A.E., Singh S.J. et al. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. Eur Respir J. 2020;56(6):2002197. doi: 10.1183/13993003.02197-2020.
27. Singh S.J., Barradell A.C., Greening N.J. et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. BMJ Open. 2020;10(12):e040213. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040213.
28. Kannan S, Shaik Syed Ali Pakeer P., Sheeza Ali A. et al. Reply Letter — COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — Recent trends. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(12):6482-6483. doi: 10.26355/eurrev_202006_21629.
29. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit Care. 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-34-42 УДК 616.12-008.331.1-003.96+616.12-008.46-003.96

Е.В. Ефремова*[1], А.М. Шутов[1], Е.В. Петрова[2]

[1] — Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия
[2] — Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

E.V. Efremova*[1], A.M. Shutov[1], E.V. Petrova[2]

[1] — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia
[2] — Penza State University, Penza, Russia

Personal Characteristics and Adaptation Mechanisms of Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure

Резюме

Адаптационные процессы при хронических заболеваниях, в том числе при артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), зависят как от личностных особенностей пациента, так и от коморбидности (наличия у больного сопутствующих заболеваний) **Цель исследования:** изучить личностные особенности и механизмы адаптации больных с АГ и ХСН. **Материалы и методы:** Обследовано 122 больных (49 женщин и 73 мужчины, средний возраст 62,9±9,4 лет) с АГ и ХСН. Для диагностики АГ руководствовались рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (2013г.). ХСН определяли согласно рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) (2016г.). Для оценки коморбидности использовали индекс коморбидности (ИК) Чарлсона; коморбидность расценивали как высокую при ИК ≥6 баллов (60 больных). Для оценки личностных особенностей и общего психического статуса использовалась проективная методика — тест восьми влечений Сонди, опросник Мини-мульт (сокращенный вариант MMPI). Для оценки адаптационных психологических механизмов использовались «Индекс жизненного стиля» и «Копинг-тест». Проводилась оценка когнитивного статуса. **Результаты.** ИК составил 5,3 (IQR:4-7) баллов. Группа больных с АГ, ХСН и высокой коморбидностью отличалась выраженностью депрессивно-ипохондрического профиля по сравнению с пациентами с низкой коморбидностью. Схожие данные были получены при проективном исследовании: в группе с высокой коморбидностью был наиболее выражен фактор D– (депрессивное состояние) (1,7 (IQR:1-2) и 0,9 (IQR:0-1), баллов соотв., p=0,009) и фактор P– (параноидальность) (1,8(IQR:1-2,5) и 1,3(IQR:1-2) баллов соотв., p=0,01). Определены взаимосвязи, позволяющие говорить о единых адаптационных процессах больных с АГ и ХСН в зависимости от коморбидности: у больных с высокой коморбидностью неконструктивные копинг-стратегии («конфронтативный», «бегство-избегание») коррелировали с механизмами психологической защиты «регрессия» (r=0,41, p=0,003), и «замещение» (r=0,39, p=0,001). **Выводы.** Коморбидность оказывает негативное влияние на когнитивные и адаптационные возможности больных с АГ и ХСН, способствует возникновению депрессивно-ипохондрических состояний, сопровождающихся снижением мотивации и приверженности к лечению, что необходимо учитывать при междисциплинарном подходе к данной категории больных.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, личностные особенности, механизм адаптации*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena_1953@mail.ru
*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena_1953@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7579-4824

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.06.2020 г.

Принята к публикации 05.08.2020 г.

Для цитирования: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Петрова Е.В. ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 34-42. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-34-42

Abstract

Adaptation processes in chronic diseases, including arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF), depend both on the personality of the patient and on comorbidity. **Objective:** to study the characteristics of adaptation and mental functioning of patients with hypertension and heart failure with comorbidity (the patient has concomitant diseases). **Design and methods.** 122 patients (49 women and 73 men, average age 62.9 ± 9.4 years) with hypertension and heart failure were examined. AH was diagnosed and evaluated according to guidelines for the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (2013). CHF was diagnosed in accordance with the guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the Society of Heart Failure Specialists, Russian Cardiology Society (2016). Charlson Comorbidity Index (IC) was used to evaluate comorbidity; comorbidity was regarded as high at IC ≥ 6 points (60 patients). To assess personal characteristics and mental status, a projective methodology was used — Sondi's test, a Mini-mult questionnaire (shortened version of MMPI). To assess the adaptive psychological mechanisms were used «Life Style Index» and «Copy Test». Cognitive functions and quality of life were evaluated. **Results.** IC was 5.3 (IQR:4-7) points. The group of patients with hypertension, heart failure and high comorbidity differed in the severity of the depressive-hypochondriacal profile compared with patients with low comorbidity. Similar data were obtained in a projective methodology: in the group with high comorbidity, the most pronounced factor is D– (depression) (1.7 (IQR: 1-2) and 0.9 (IQR: 0-1), points respectively, p = 0.009) and factor P– (paranoid) (1.8 (IQR: 1-2.5) and 1.3 (IQR: 1-2) points respectively, p= 0.01). Relationships have been identified that make it possible to talk about common adaptation processes in patients with AH and CHF depending on comorbidity: in patients with high comorbidity, non-constructive coping strategies («confrontational», «flight-avoidance») correlated with psychological defense mechanisms of the regression type (r=0.41, p=0.003) and replacement (r=0.39, p=0,001). **Conclusions.** Comorbidity has a negative impact on the cognitive and adaptive capabilities of patients with hypertension and heart failure, contributes to the emergence of depressive-hypochondriacal conditions, accompanied by a decrease in motivation and adherence to treatment, which must be taken into account with an interdisciplinary approach to this category of patients.

Key words: *arterial hypertension, chronic heart failure, psychological characteristics, adaptation mechanism*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.06.2020

Accepted for publication on 05.08.2020

For citation: Efremova E.V., Shutov A.M., Petrova E.V. Personal Characteristics and Adaptation Mechanisms of Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 34-42. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-34-42

Введение

Проблема лечения артериальной гипертензии (АГ), несмотря на достижения в диагностике и лечении, остается нерешенной [1]. Одной из основных причин низкой эффективности лечения артериальной гипертензии в настоящее время считается низкая приверженность к терапии [2]. Стратегия «Single pill» (использование фиксированных комбинаций уже на старте терапии) рассматривается как одна из возможностей улучшения приверженности к терапии [3]. Приверженность к терапии определяется многими факторами, и немаловажное значение имеют личностные особенности и мотивация к лечению больных. Стоимость лекарственных препаратов, как показывают исследования, не является определяющим фактором, в том числе и в России [4].

Формирование отношения к своему заболеванию — длительный процесс, который зависит не только от личностного профиля пациента, но и от внешних средовых факторов. Адаптация к состоянию болезни проходит в несколько этапов, включающих осознание своего нового состояния, принятие или непринятие диагноза и, в конечном итоге, реорганизацию своего жизненного пространства с переоценкой системы ценностей. Мотивация к лечению напрямую зависит от личностных особенностей пациента, от его желания и осознанного решения соблюдать рекомендации врача. Кроме того, на приверженность к лечению оказывает влияние коморбидность, которую в настоящее время Всемирная организация здравоохранения рассматривает как пандемию [5]. Проблема коморбидности (наличия сопутствующей патологии) в настоящее время широко обсуждается, в том числе у больных с артериальной гипертензией. Зачастую, именно коморбидность является причиной низкой приверженности к терапии и неблагоприятного

прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией. По данным отечественных исследований индекс полиморбидности у больных с артериальной гипертензией по сравнению с больными без АГ повышен на 16,8% [6]. Сочетание артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности по данным литературы может достигать 85,6%, а артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — 81,3% [7]. Кроме того, артериальная гипертензия — ведущий фактор риска высокой коморбидности, которая, в свою очередь, ведет к ухудшению прогноза [8].

Цереброваскулярные заболевания — вторая по частоте причина когнитивных нарушений (сосудистые когнитивные нарушения), что определяет необходимость включения в комплексную диагностику пациентов с АГ анализа когнитивных функций, особенно у старшей возрастной группы [9]. Несмотря на противоречивые данные в выборе метода оценки когнитивного дефицита, в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) рекомендована оценка когнитивной функции у пожилых пациентов с использованием теста MMSE [10].

Коморбидность ухудшает прогноз, увеличивает стоимость лечения, снижает качество жизни, приводит к закреплению депрессивных реакций [11]. Артериальная гипертензия связана с депрессией и тревогой. Кроме того, наличие депрессии, враждебности, повышенного уровня тревожности негативно сказывается на приверженности к медикаментозной терапии больных с артериальной гипертензией [12]. По данным наших предыдущих исследований, обсессивно-фобический тип отношения к заболеванию и ипохондрический синдром ухудшают приверженность к терапии у больных с ХСН [13].

Особое внимание уделяется так называемой сердечно-сосудистой коморбидности [14]. Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) как составляющей сердечно-сосудистой коморбидности, является неблагоприятным прогностическим фактором. Распространенность ХСН растет как в мире, так и в отечественной популяции, и за последние годы увеличилась до 8,8% [15]. Однако, недостаточно изучено влияние коморбидности на эмоциональный и мотивационный компоненты личности больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Цель исследования — изучить личностные особенности и механизмы адаптации больных с АГ и ХСН с учетом коморбидности.

Материалы и методы

Обследовано 122 больных (49 женщин и 73 мужчины, средний возраст 62,9±9,4 лет) с артериальной гипертензией 2-3 степени III стадии и хронической сердечной недостаточностью. Исследование одобрено этическим комитетом Ульяновского государственного университета, больные подписали добровольное информационное согласие. Для диагностики АГ руководствовались рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов (2013г.) [16]. При анализе материала учитывались Европейские рекомендации по артериальной гипертензии (2018г.) [3]. ХСН определяли согласно рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) (2016г.) [17]. Для оценки коморбидности использовали индекс коморбидности (ИК) Чарлсона; коморбидность расценивали как высокую при ИК ≥6 баллов [13]. Коморбидность определяли как совместное проявление двух и более хронических заболеваний, взаимосвязанных между собой патогенетически или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [18]. В зависимости от степени коморбидности больные были разделены на две группы: больные с низкой коморбидностью (ИК <6 баллов) — 62 больных, и больные с высокой коморбидностью (ИК ≥6 баллов) — 60 больных. Клиническая характеристика обследованных больных с АГ и ХСН представлена в таблице 1.

Для оценки личностных особенностей и психического статуса использовалась проективная методика — тест восьми влечений Сонди (в модификации Собчик Л.Н., 2002), опросник Мини-мульт (сокращенный вариант MMPI) [19-20]. Для оценки адаптационных психологических механизмов использовались «Индекс жизненного стиля» Плутчика-Келлермана-Конте и «Копинг-тест» [21-22]. Когнитивный статус оценивали при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [23]. Для клинической оценки степени тяжести деменции применяли Клиническую рейтинговую шкалу деменции (Clinical Dementia Rating — CDR). Оценка проводилась мульдисциплинарно с привлечением профильных специалистов.

Работа представляет собой проспективное когортное исследование с периодом наблюдения 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивали общую смертность. Критериями исключения из исследования являлись: острый инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение шести месяцев до включения в исследование; психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства (деменция умеренной и тяжелой степени выраженности), затрудняющие проведение психологического тестирования).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета «StatSoft Statistica v.10.0.1011.6» Характер распределения данных вариационного ряда оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test). В зависимости от результата анализа данные представлены как M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо Me (IQR), где Me — медиана, IQR — интерквартильный размах: 25 процентиль — 75 процентиль (при

Таблица 1. *Характеристика больных с АГ и ХСН*
Table 1. *Patients with hypertension and chronic heart failure*

Показатели/ Parameters	Больные с АГ и ХСН/ Patients with hypertension and CHF (n=122)	Больные с АГ и ХСН с низкой коморбидностью/ Patients with hypertension and CHF with low comorbidity (n = 62)	Больные с АГ и ХСН с высокой коморбидностью/ Patients with hypertension and CHF with high comorbidity (n = 60)	p*
Женщины/Women (n, %)	49 (40,2%)	27 (43,5%)	22 (36,7%)	0,5
Мужчины/Men (n, %)	73 (59,8%)	35 (56,5%)	38 (63,3%)	0,5
Возраст (M±SD, годы)/Age (M ± SD, years)	62,9±9,4	58,1±8,2	67,9±7,9	<0,0001
Наличие АГ (Все больные имели 3 стадию АГ)/ The presence of hypertension (All patients had stage 3 hypertension) (n, %):	122 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	
АГ 2степени/АН 2 degrees	61 (50%)	34 (54,8%)	21 (35%)	0,03
АГ 3степени/АН 3 degrees	61 (50%)	28 (45,2%)	39 (65%)	0,03
Длительность АГ (M±SD, годы)/ Duration of hypertension (M ± SD, years)	11,9 (5;16)	11,4(5;16)	12,4(6;18)	0,4
Длительность ХСН (M±SD, годы)/ Duration of CHF (M ± SD, years)	4,4(2;6)	3,5(2;5)	5,5(2;7)	0,003
Наличие ХСН/The presence of CHF (n, %):				
Функциональный класс ХСН/ Functional class of CHF (n, %):	122 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	
1 ФК/1 FC	7 (5,7%)	5 (8%)	2 (3,3%)	0,2
2 ФК/2 FC	61 (50%)	45(72,6%)	16 (26,7%)	<0,0001
3 ФК/3 FC	54 (44,3%)	12 (19,4)	42 (70%)	<0,0001
По фракции выброса ЛЖ (n, %) / By LV ejection fraction (n, %)				
ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (n, %)/ CHF with low EF (less than 40%) (n, %)	26(21,3)	10(16,2%)	16(26,7%)	0,11
ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%)(n, %)/ CHF with intermediate EF (from 40% to 49%)(n, %)	30(24,7%)	16(25,8%)	14(23,3%)	0,45
ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (n, %)/ CHF with preserved EF (50% or more) (n, %)	66(54%)	36(58%)	30(50%)	0,24
ИБС, в том числе	100 (81,9%)	46 (74,2%)	54 (90%)	0,02
инфаркт миокарда в анамнезе/ CAD, including myocardial infarction in history (n, %)	31 (25,4%)	7 (11,3%)	24 (40%)	0,0002
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation (n, %)	18 (14,7%)	6 (9,7%)	12 (20%)	0,09
Анемия/Atrial fibrillation (n, %)	13 (10,7%)	4 (6,5%)	9 (15%)	0,1
СКФ (M±SD, мл/мин/1,73м^2)/ GFR (M±SD, ml/min/1.73 m^2)	63,9±16,2	72,7±13,6	55,9±12,8	<0,0001
ИМТ (M±SD, кг/м^2)/BMI (M±SD, kg/m^2)	31,5±7,9	33,3±6,7	29,4±4,6	0,008

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD EPI, 2011), ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность
* — различия между группой пациентов с низкой коморбидностью и группой пациентов с высокой коморбидностью
Note: AH — hypertension, CAD — coronary artery disease, BMI — body mass index, LV — left ventricle, GFR — glomerular filtration rate (according to the formula CKD EPI, 2011), EF — ejection fraction, FC — functional class, CHF — chronic heart failure
* — differences between the group of patients with low comorbidity and the group of patients with high comorbidity

распределении, отличном от нормального). Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Анализ категориальных данных проводился с оценкой точного критерия Фишера. Проводился корреляционный анализ. Различие считали статистически значимыми при p <0,05.

Результаты

Индекс коморбидности Чарлсона с учетом возраста составил 5,3(IQR:4-7) баллов. Структура коморбидности обследованных больных представлена в таблице 2.

За время 12-месячного наблюдения умерло 12 (9,8%) больных с АГ и ХСН, все пациенты имели высокую коморбидность.

Таблица 2. *Характеристика коморбидности больных с АГ и ХСН*
Table 2. *Characterization of comorbidity in patients with hypertension and CHF*

Параметры/Parameters	n (%)
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)/ Chronic kidney disease (GFR <60 ml/min/1.73 m²)	60 (49,2%)
Деменция/ Dementia	30 (24,6%)
Сахарный диабет 2 типа, в том числе с поражением органов-мишеней/ Type 2 diabetes, including with target organ damage	27 (22,1%) 12 (9,8%)
Заболевания периферических сосудов/ Peripheral vascular disease	18 (14,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, в том числе с гемиплегией/ Cerebrovascular accident in history, including hemiplegia	15 (12,3%) 2 (1,7%)
Хронические неспецифические болезни легких/ Chronic non-specific lung diseases	14 (11,5%)
Язвенная болезнь/ Peptic ulcer	12 (9,8%)
Заболевания соединительной ткани/ Connective tissue diseases	10 (8,2%)
Умеренное поражение печени (вирусный гепатит в анамнезе)/ Moderate liver damage (viral hepatitis in history)	3 (2,5%)
Злокачественные опухоли без метастазов/ Malignant tumors without metastases	3 (2,5%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD EPI, 2011), ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Note: AH — hypertension, GFR — glomerular filtration rate (according to the formula CKD EPI, 2011), CHF — chronic heart failure

Оценка когнитивных функций больных с АГ и ХСН с учетом коморбидности

При исследовании когнитивного статуса больных с АГ и ХСН у 68 (55,7%) больных с АГ и ХСН выявлены преддементные когнитивные нарушения, а у каждого четвертого (30; 24,6%) – деменция легкой степени выраженности. Результаты, полученные при использовании краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), не противоречили результатам, полученным при использовании Клинической рейтинговой шкалы деменции у больных с АГ и ХСН.

Больные с АГ и ХСН выполняли задания для оценки ориентирования во времени, месте и восприятия — на 99%; внимания — на 62%; памяти — на 40%; речи и чтения — на 90%. С увеличением возраста наблюдалось ухудшение показателей памяти (r=-0,41; p=0,004) и внимания (r=-0,45; p=0,001). Также при увеличении коморбидности (деменцию не включали в шкалу) наблюдалось ухудшение показателей, отражающих уровень внимания (r=-0,50; p=0,0001), памяти (r=-0,42; p=0,0002) и речи (r=-0,40; p=0,001).

Оценка личностных особенностей и психического статуса больных с АГ и ХСН с учетом коморбидности

Проведена многомерная диагностика особенностей личности больных с АГи ХСН при помощи опросника Мини-мульт. Показатели всех основных шкал опросника Мини-мульт находились в пределах от 37,9 до 76,1 Т баллов. По результатам исследования получены высокие показатели по шкалам ипохондрии, депрессии, истерии и психастении. По результатам многомерного исследования усредненные личностные профили больных в зависимости от коморбидности различались (рис. 1).

У больных с АГ и ХСН с высокой коморбидностью по сравнению с больными с низкой коморбидностью, отмечалось повышение по шкалам ипохондрии (76,7±10,9 и 70,1±11,3 Т-баллов соотв., p=0,01), депрессии (63,1±11,7 и 56,4±13,8 Т-баллов соотв., p=0,004) и психастении (67,5±8,8 и 63,6±11,1 Т-баллов соотв., p=0,02), что характерно для депрессивно-ипохондрического профиля.

В клинической картине содержательный комплекс ипохондрической депрессии включал в себя пессимистическое восприятие соматической патологии с гипертрофированной оценкой ее последствий. У больных доминировали тревожно-фобические переживания, страхи повторения тяжелых кризов и инфарктов, длительного лечения с неблагоприятным исходом, негативных социальных последствий, бесперспективности лечения. В 50% случаев у пациентов с высокой коморбидностью имелся отказ от выполнения врачебных указаний и следование, порой, «собственной программе выздоровления».

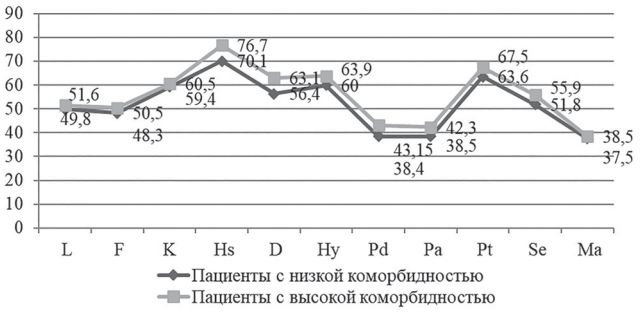


Рисунок 1. *Усредненный личностный профиль больных с АГ и ХСН с учетом коморбидности*
Примечание. Шкалы: L — лжи, F — достоверности, K — коррекции, Hs — ипохондрии, D — депрессии, Hy — истерии, Pd — психопатия, Pa — паранойяльности, Pt — психастении, Se — шизоидности, Ma — гипомании
Figure 1. *Averaged personality profile of patients with hypertension and heart failure according to comorbidity*
Note. Scales: L -- lies, F — reliability, K — correction, Hs — hypochondria, D — depression, Hy — hysteria, Pd — psychopathy, Pa — paranoia, Pt — psychasthenia, Se — schizoid, Ma — hypomania

Для анализа ведущих потребностей в структуре мотивации и личностных особенностей больных с АГ и ХСН использовалась проективная методика — тест восьми влечений Сонди. Ведущие тенденции во многом предопределяют стиль жизни, сферы социальной активности, значительно влияют на формирование индивидуальной иерархии ценностей, что является неотъемлемым компонентом в формировании отношения к хроническому патологическому состоянию. Усреденный профиль ведущих тенденций больных с АГ и ХСН представлен на рисунке 2.

По результатам теста больных с АГ и ХСН преобладали средние типы реакции с отсутствием патологически выраженных характерологических черт. Согласно полученному профилю для больных с АГ и ХСН характерна повышенная тревожность, неустойчивая мотивация, эмоциональная лабильность, трудности в адаптации [19]. В целом, коморбидность не оказывала существенного влияния на профиль ведущих тенденций больных с АГ и ХСН. Однако, у больных с высокой коморбидностью по сравнению с больными с низкой коморбидностью наиболее выражен фактор D– (депрессивное состояние): 1,7 (IQR:1-2) и 0,9 (IQR:0-1), баллов соотв., p=0,009. Для больных с низкой коморбидностью характерна оптимистичность, поиск новых контактов, высокая мотивация достижения, которая утрачивается у больных с высокой коморбидностью. Также в группе больных с высокой коморбидностью по сравнению с группой с низкой коморбидностью более напряжен фактор P– (параноидальность): 1,8(IQR:1-2,5) и 1,3(IQR:1-2) баллов соотв., p=0,01. Больные с высокой коморбидностью и параноидальными тенденциями характеризуются подозрительностью, враждебностью к окружающим, склонностью к драматизации и избирательностью в контактах, что, возможно, отражается на приверженности к лечению.

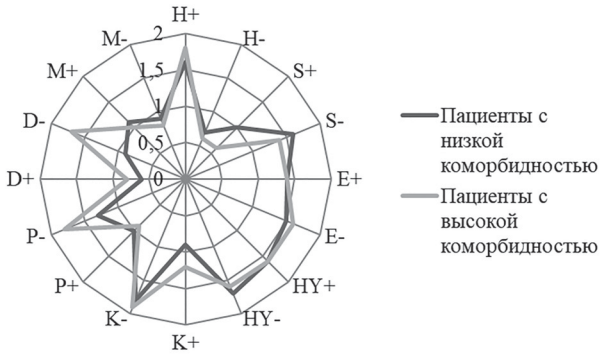


Рисунок 2. *Усредненный профиль влечений больных с АГ и ХСН*

Примечание. Факторы: H — сексуальная недифференцированность; S — садизм-мазохизм; E — эпилептоидные тенденции; HY — истерические склонности; K — кататонические проявления; P — паранойяльность; D — депрессивное состояние; M — маниакальные проявления

Figure 2. *Averaged profile of drives of patients with hypertension and heart failure according to comorbidity*

Note. Factors: H — sexual indifference; S — sadism-masochism; E — epileptoid tendencies; HY — hysterical tendencies; K — catatonic manifestations; P — paranoia; D — depressive state; M — manic manifestations

Адаптационные механизмы больных с АГ и ХСН с учетом коморбидности

Напряженность всех защитных механизмов у больных с АГ и ХСН не превышала 60 стандартных баллов (рис. 3).

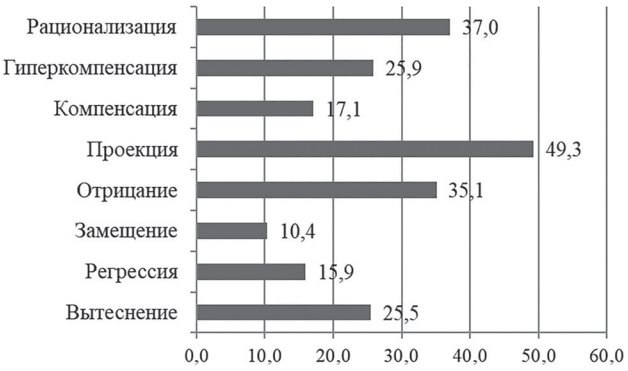


Рисунок 3. *Выраженность механизмов психологической защиты у больных с АГ и ХСН*

Примечание. Напряженность механизмов психологической защиты в %

Figure 3. *The severity of the mechanisms of psychological defense in patients with hypertension and heart failure*

Note. The intensity of psychological defense mechanisms in %

В целом, у больных с АГ и ХСН независимо от уровня коморбидности наиболее напряженные механизмы психологической защиты по типу «проекция» (49,3(IQR:33-67)%), «рационализация» (37,1(IQR:25-50) %) и «отрицание» (35,1(IQR:18-45) %). Сочетание механизмов психологической защиты по типам «проекция» и «рационализация» свидетельствуют об осознанности болезненного состояния как психотравмирующей ситуации, её рациональной эмоционально подавленной интерпретации. Однако, отсутствие должного эмоционального реагирования приводит к ситуации психологического конфликта и снижению значимости травмирующих моментов [24].

В нашем исследовании уровень коморбидности у больных с АГ и ХСН не оказывал существенного значения на выраженность механизмов психологической защиты. Отмечалась тенденция к снижению практически всех показателей напряженности механизмов психологической защиты. Выраженное снижение показателей по какой-либо шкале опросника свидетельствует о неэффективности данного типа психологической защиты, с наибольшей вероятностью приводящей к дезадаптации.

Преобладающими типами копинг-стратегий независимо от степени коморбидности у больных с АГ и ХСН являлись «планомерное решение проблем» (66,4 (IQR:56-83) баллов), «поиск социальной поддержки» (60,3(IQR:50-72) баллов), «принятие ответственности» (59,2(IQR:42-75) баллов) (рис.4). Данные копинг-стратегии являются относительно конструктивными

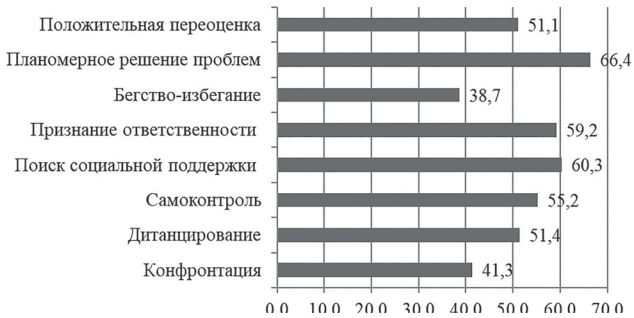


Рисунок 4. *Копинг-стратегии больных с АГ и ХСН*
Примечание. Напряженность копинг-стратегий в %
Figure 4. *Copying strategies of patients with hypertension and heart failure*
Note. The intensity of coping strategies in %

и конструктивными. Также для больных с АГ и ХСН характерно активное признание своей роли в проблеме и желание получить информационную и эмоциональную поддержку окружающих.

В нашем исследовании у больных с низкой коморбидностью были более выражены конструктивные механизмы «поиск социальной поддержки» (63,6(IQR:50-72)% и 56,9(IQR:50-72)% соотв., p=0,03) «планомерное решение проблем» (68,7 (IQR:52-75)% и 59,8(IQR:52-75)% соотв., p=0,02) по сравнению с больными с высокой коморбидностью, характеризующие адаптационные возможности больных по использованию ресурсов внешнего окружения, как для получения информации, так и для эмоциональной поддержки.

У больных с высокой коморбидностью выявлены прямые связи неконструктивных копинг-стратегий («конфронтативный», «бегство-избегание») с механизмами психологической защиты по типу «регрессия» (r=0,41, p=0,003), и «замещение» (r=0,39, p=0,001). Для больных с низкой коморбидностью определены прямые связи конструктивных копинг-стратегий («планомерное решение проблем», «поиск социальной поддержки») с механизмами психологической защиты по типу «рационализация» (r=0,44, p=0,0004), «гиперкомпенсация» (r=0,40, p=0,02), «отрицание» (r=0,39, p=0,03). Выявленные взаимосвязи позволяют говорить о единых адаптационных процессах больных с АГ и ХСН в зависимости от коморбидности.

Обсуждение

В нашем исследовании для больных с артериальной гипертензией была характерна коморбидность, в том числе, высокая с индексом коморбидности Чарлсона более 6 баллов (49% исследуемых больных). Хроническая болезнь почек наблюдается почти у каждого третьего больного с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, и приводит к ухудшению прогноза, снижению качества жизни и увеличению расходов на терапию [25]. По данным настоящей работы за период наблюдения все умершие больные имели высокую коморбидность. Половина больных (49%) имели хроническую болезнь почек, что согласуется с данными литературы. Широкая распространенность ХБП в нашем исследовании, обусловлена также возрастом больных и высокой коморбидностью.

В проведенном исследовании больные с артериальной гипертензией характеризовались депрессивно-ипохондрическим состоянием, что усугублялось высокой коморбидностью. Высокая тревожность осложняет целенаправленные усилия и длительное сосредоточение внимания, что затрудняет формирование длительного соблюдения врачебных рекомендаций. Ощущение подавленности, астенический синдром приводят к иррациональным способам защиты, желанию дистанцироваться от общества, что способствует еще большей сосредоточенности на соматических проблемах, неверию в успех медицинской помощи. Больные могут отказываться от реализации своих потребностей и не справляться со своими социальными ролями.

Учитывая традиции целостного подхода к пониманию личности и изучению ее в норме и патологии, становится актуальным выявление особенностей механизмов психологической защиты у больных с АГ и ХСН, и взаимосвязей между выраженностью психологической защиты и коморбидностью [26]. В нашем исследовании были определены единые адаптационные механизмы у больных с АГ и ХСН в зависимости от уровня коморбидности согласно ИК Чарлсона. Причем, для больных с высокой коморбидностью была характерна дезадаптация личности к патологическому состоянию, закрепление примитивных механизмов психологической защиты. Напротив, больные с низкой коморбидностью использовали зрелые механизмы психологической защиты и конструктивные копинг-стратегии.

При анализе отечественных исследований, посвященных изучению адаптационных механизмов, пациенты с ХСН характеризуются более напряженными механизмами психологической защиты, в том числе по типу «проекция» и «отрицание» по сравнению со здоровыми [27]. Традиционно психологические защиты и копинг-стратегии позиционируются как неотъемлемые способы реагирования на стрессовые ситуации и формы адаптационных процессов [28]. Копинг-стратегии являются наиболее развитым адаптационным механизмом, обеспечивающим продуктивное взаимодействие личности и среды как в типичных, так и в стрессовых условиях хронического заболевания. Коморбидность у пациентов с АГ и ХСН негативно влияет на все компоненты отношений (когнитивный, эмоциональный, поведенческий), способствует усугублению дезадаптации к измененному жизненному пространству [26, 29]. Механизмы, реализующие взаимосвязь высокой коморбидности

и динамику психической жизни при хронических заболеваниях, многообразны, что определяет пациент-ориентированный подход к данной категории пациентов и выделение психокоррекционных мишеней, в том числе, для формирования удовлетворительной приверженности к терапии.

Заключение

Для больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью характерна высокая коморбидность. Кроме того, высокая коморбидность усугубляет депрессивно-ипохондрическое состояние больных с АГ и ХСН, оказывает негативное влияние на адаптационные возможности, сопровождающиеся снижением мотивации и приверженности к лечению, что необходимо учитывать при междисциплинарном подходе к данной категории больных.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ефремова Е.В. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7579-4824): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Шутов А.М. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1213-8600): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Петрова Е.В. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4117-7331): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

E.V. Efremova (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7579-4824): design, writing, editing and approval of the final version of the article

A.M. Shutov (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1213-8600): design, writing, editing and approval of the final version of the article

Petrova E.V. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4117-7331): writing, editing the text and approving the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., 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.
2. Conn V.S., Ruppar T.M., Chase J.A., et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2015; 17(12): 94. doi: 10.1007/s11906-015-0606-5.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., и др. Проблемы взаимодействия «врач-пациент» и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Лечебное дело. 2007; 3: 60-6.
   Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Villeval'de S.V., et al. Problems of interaction "doctor-patient" and control of arterial hypertension in Russia. The main results of the Russian scientific and practical program ARGUS-2. Lechebnoe delo. 2007; 3: 60-6. [In Russian].
5. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: WHO; 2005. p.182. ISBN: 9241563001.
6. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., и др. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019; 25(2): 200-8. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208.
   Sevost'janova E.V., Nikolaev Ju.A., Mitrofanov I.M., et al. Features of polymorbidity in patients with arterial hypertension. Arterial hypertension. 2019;25(2):200-8. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208. [In Russian].
7. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014; 52(8) :688-94. doi:10.1097/MLR.0000000000000166.
8. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности. Журнал сердечная недостаточность. 2014; 5(86): 294-300.
   Efremova EV, Shutov AM. Comorbidity and prognosis of patients with chronic heart failure. Journal of Heart Failure. 2014; 5(86): 294-300. [In Russian].
9. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2016; 68(6): e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000005327.
10. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020. 136с.
    Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines «Arterial hypertension in adults».136p. [In Russian].
11. Белялов Ф.И. Выбор и классификация лекарственных препаратов при коморбидных заболеваниях. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 57-60. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60.
    Belialov F.I. Selection of medications in comorbidity. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 57-60. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60 [In Russian].
12. Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А., и др. Тревожно-депрессивные расстройства — связующее звено между социально-экономическими, поведенческими и биологическими сердечно-сосудистыми факторами риска? Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2): 60-6. doi: 10.20333/2500136-2017-2-60-6.
    Orlov A.V., Rotar' O.P., Bojarinova M.A., et al. Anxiety-depressive disorders — the link between socioeconomic, behavioral and biological cardiovascular risk factors? Siberian Medical Review. 2017; (2): 60-6. doi: 10.20333/2500136-2017-2-60-6. [In Russian].
13. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сабитов И.А. Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности. Журнал сердечная недостаточность. 2013; 1(75): 40-6.

Efremova E.V., Shutov A.M., Sabitov I.A. Comorbidity and adherence to treatment in chronic heart failure. Journal of heart failure. 2013; 1(75): 40-6. [In Russian].

14. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 4-7.
Oganov R.G. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 11 (1): 4-7. [In Russian].
15. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [In Russian].
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013; 31(7): 1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017; 18(1): 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
Mareev V.Ju., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Journal of Heart Failure. 2017; 18(1): 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. [In Russian].
18. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинический рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(6): 5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56. [In Russian].
19. Собчик Л.Н. Метод портретных выборов — адаптированный тест Сонди. Практическое руководство. СПб.: Речь; 2013. 125 с. ISBN 978-5-9268-1385-9.
Sobchik L.N. The portrait election method is Sondi's adapted test. A practical guide. SPb.: Rech'; 2013.125 s. ISBN 978-5-9268-1385-9. [In Russian].
20. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности (ММИЛ): структура, основы интерпретации, некоторые области применения. Предисл. Т.Барлас. М.: Издательство «БЕРЕЗИН ФЕЛИКС БОРИСОВИЧ»; 2011. 320 с.
Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. The methodology of multilateral personality research (MMIL): structure, principles of interpretation, some areas of application. Foreword T. Barlas. M.: Publishing house «BEREZIN FELIKS BORISOVICH»; 2011.320 p. [In Russian].
21. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б., и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. Под ред. Л.И. Вассерман СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 2005; 54 с.
Vasserman L.I., Eryshev O.F., Klubova E.B., et al. Psychological diagnosis of life style index. Ed. L.I. Wasserman St. Petersburg: St. Petersburg Psychoneurological Research Institute V.M. Bekhterev. 2005; 54 p. [In Russian].
22. Крюкова Т.Л., Куфтяк Е.В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ). Журнал практического психолога. 2007; 3: 93-112.
Krjukova T.L., Kuftjak E.V. Questionnaire of coping methods (adaptation of the WCQ technique). Journal of the practical psychologist. 2007; 3: 93-112. [In Russian].
23. Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Hirai H.W., et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015; 175(9): 1450-8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152.
24. Долгова В.И., Кондратьева О.А. Психологическая защита. М.: Издательство Перо; 2014; 160 с.
Dolgova V.I., Kondratyeva O.A. Psychological protection. M: Pero Publishing House; 2014. 160 p. [In Russian].
25. Макеева Е.Р., Шутов А.М., Серов В.А. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология. 2010; 14(2): 51-5.
Makeeva E.R., Shutov A.M., Serov V.A. Chronic kidney disease affects the prognosis and cost of inpatient treatment of patients with chronic heart failure. Nefrologija = Nephrology. 2010; 14(2): 51-5. [In Russian].
26. Мясищев В.Н. Психология отношений Под ред. А.А. Бодалева. М.: МПСИ. 2004; 400 с.
Mjasishhev V.N. Psychology of Relations Ed. A.A. Bodaleva. M.: MPSI. 2004; 400 p. [In Russian].
27. Альберт М.А., Биктимиров Т.З., Шутов А.М., и др. Приверженность к лечению и личностные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью. Ученые записки Ульяновского государственного университета. 2008; 1(13): 6–9.
Al'bert M.A., Biktimirov T.Z., Shutov A.M., et al. Adherence to treatment and personality characteristics of patients with chronic heart failure. Scientific notes of the Ulyanovsk State University. 2008; 1(13): 6–9. [In Russian].
28. Ташлыков В.А. Психологическая защита у больных неврозами и с психосоматическими расстройствами: руководство для врачей. Под ред. В.А. Ташлыков. СПб.: Издание Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей. 1992; 21 с.
Tashlykov V.A. Psychological protection in patients with neurosis and with psychosomatic disorders: a guide for doctors. Ed. Tashlykov V.A. SPb.: Publication of the St. Petersburg Institute for Advanced Medical Studies. 1992; 21 p. [In Russian].
29. Медведев В.Э. Взаимосвязь личностных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний: соматоцентрические концепции. Архивъ внутренней медицины. 2014; (1): 70-3.
V.E. Medvedev. The relationship between personality disorders and cardiovascular disease: somatocentric concepts. The Russian Archives of Internal Medicine. 2014; (1): 70-3. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-43-50 УДК 616.342-002-008.64-071

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина*, А.В. Воробьева, А.М. Фаррахов

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina*, A.V. Vorobyova, A.M. Farrakhov

«Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a nursing course, Izhevsk, Russia

The Clinical and Functional Characteristics of Chronic Duodenal Insufficiency

Резюме

Цель: изучение клинического течения и особенностей нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при хронической дуоденальной недостаточности. **Материалы и методы.** В исследование включено 40 пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН): 18 (48,2%) женщин, 22 (51,8%) мужчин, средний возраст 37,1±13,8 лет. Группа контроля состояла из 30 здоровых лиц: 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин, средний возраст 40,5±13,47 лет. В обследовании пациентов использованы анамнестические и физикальные данные, результаты биохимических, рентгенологических и эндоскопических исследований, внутриполостной манометрии, электрогастроэнтерографии. Оценивали параметры, отражающие психоэмоциональное состояние и вегетативный статус. **Результаты.** У 19 (46,8%) пациентов с ХДН болевой синдром возникал после приема пищи, наиболее часто локализуясь в правом подреберье у 11 (29,0%) и в эпигастральной области у 18 (44,9%) больных. Пациенты с ХДН предъявляли те или иные диспепсические жалобы, которых не наблюдалось в контрольной группе: 22 (57%) отмечали отрыжку горечью, 31 (77,6%) — чувство горечи во рту, 21 (53%) — изжогу, метеоризм — 25 (53,3%) и кашицеобразный стул — 28 (71%). У пациентов с ХДН по сравнению с контрольной группой наблюдались снижение содержания общего белка (62,24±0,17 и 72,3±0,21 г/л, p=0,0002), триглицеридов (0,42±0,0021 и 1,5±0,04 ммоль/л, p=0,022), жирорастворимых витамина B12 (188,0±0,21 и 328,6±18,9 пг/мл, p=0,0048), 25-OH витамина Д (26,87±0,12 и 64,7±1,25 нг/мл, p=0,018). При ХДН по сравнению с контролем выявлено существенное повышение гастрина (29,7 [25,7;32,5] и 19,2 [18,8;20,1] пмоль/л, p=0,0004) и кортизола (471,8±1,09 и 365,3±2, 6 нмоль/л, p=0,0001). Уровень инсулина был существенно ниже показателей контрольной группы: (2,89 [2,5;3,0] и 3,8 [2,2;4,5] мкмоль/л, p=0,006). По данным гастроэнтероманитора в постпрандиальном периоде установлено нарушение пропульсивной моторики во всех отделах пищеварительной трубки, что доказывает снижение коэффициента ритмичности (K-ritm) двенадцатиперстной кишки, тощей и подвздошной кишки натощак в 1,5 раза в обе фазы исследования (p=0,000). Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному при ХДН составил 1,26 [1,19;1,32], что значительно ниже значений в контрольной группе (1,7 [1,0;2,4], p=0,00037) и свидетельствует о нарушении замыкательной функции привратника. Шкала тревоги Ч.Д. Спилбергера (адаптация Ю.Л. Ханина) показала повышение по сравнению с контрольной группой уровней ситуативной (57 [54;60] и 47,0 [45;50] баллов, p=0,0021) и личностной тревожности (25,1 [22,6;27,4] и 21,9 [19,5;23,9] баллов, p=0,003) у пациентов с ХДН. **Заключение.** В связи с неманифестированным течением и отсутствием специфических симптомов хронической дуоденальной недостаточности, в обследовании пациентов для постановки диагноза необходимо использовать помимо клинических данных, рентгенологические, эндоскопические, манометрические и электрофизиологические исследования.

Ключевые слова: *хроническая дуоденальная недостаточность, дуоденогастральный рефлюкс, электрическая активность желудка, электрическая активность двенадцатиперстной кишки, электрическая активность тонкой кишки, замыкательная функция привратника*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.10.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

*Контакты: Марина Сергеевна Бусыгина, e-mail: marina.busygina.login@gmail.com
*Contacts: Marina S. Busygina, e-mail: marina.busygina.login@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1740-2391

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Воробьева А.В. и др. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 43-50. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-43-50

Abstract

Purpose: to study the clinical course and features of violations of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in chronic duodenal insufficiency. **Materials and methods**. The study included 40 patients with chronic duodenal insufficiency (CDI): 18 (48.2%) women, 22 (51.8%) men, mean age 37.1 ± 13.8 years. The control group consisted of 30 healthy individuals: 10 (33.3%) women, 20 (66.7%) men, mean age 40.5 ± 13.47 years. In the examination of patients, anamnestic and physical data, the results of biochemical, X-ray and endoscopic studies, intracavitary manometry, and electrogastroenterography were used. Parameters reflecting psycho-emotional state and vegetative status were evaluated. Results. In 19 (46.8%) patients with CDI, the pain syndrome occurred after eating, most often localized in the right hypochondrium in 11 (29.0%) and in the epigastric region in 18 (44.9%) patients. Patients with CDF presented some dyspeptic complaints that were not observed in the control group: 22 (57%) noted belching with bitterness, 31 (77.6%) — a feeling of bitterness in the mouth, 21 (53%) — heartburn, flatulence — 25 (53.3%) and mushy stools — 28 (71%). In patients with CDI, compared with the control group, there was a decrease in the content of total protein (62.24 ± 0.17 and 72.3 ± 0.21 g/l, p = 0.0002), triglycerides (0.42 ± 0.0021 and 1.5 ± 0.04 mmol/L, p = 0.022), fat-soluble vitamin B12 (188.0 ± 0.21 and 328.6 ± 18.9 pg/ml, p = 0.0048), 25-OH vitamin D (26.87 ± 0.12 and 64.7 ± 1.25 ng/ml, p = 0.018). With CDI, compared with control, a significant increase in gastrin (29.7 [25.7; 32.5] and 19.2 [18.8; 20.1] pmol/L, p = 0.0004) and cortisol (471, 8 ± 1.09 and 365.3 ± 2.6 nmol/L, p = 0.0001). The insulin level was significantly lower than the values of the control group: (2.89 [2.5; 3.0] and 3.8 [2.2; 4.5] μmol/L, p = 0.006). According to the gastroenteromanitor in the postprandial period, impaired propulsive motility in all parts of the digestive tube was established, which proves a decrease in the rhythm coefficient (K-ritm) of the duodenum, jejunum and ileum on an empty stomach by 1.5 times in both phases of the study (p = 0.000). The ratio of intraduodenal pressure to intragastric pressure in chronic heart failure was 1.26 [1.19; 1.32], which is significantly lower than the values in the control group (1.7 [1.0; 2.4], p = 0.0004) and indicates a violation of the closure function of the gatekeeper. Alarm scale RH. Spielberger (adaptation of Yu.L. Khanin) showed an increase in comparison with the control group in the levels of situational (57 [54; 60] and 47.0 [45; 50] points, p = 0.0021) and personal anxiety (25.1 [22.6; 27.4] and 21.9 [19.5; 23.9] points, p = 0.003) in patients with CDI. **Conclusion**. In connection with the non-manifest course and the absence of specific symptoms of chronic duodenal insufficiency, in the examination of patients for the diagnosis, it is necessary to use, in addition to clinical data, X-ray, endoscopic, manometric and electrophysiological studies.

Key words: *chronic duodenal insufficiency, duodenogastric reflux, electrical activity of the stomach, electrical activity of the duodenum, electrical activity of the small intestine, pyloric closure function*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.10.2020

Accepted for publication on 24.12.2020

For citation: Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S., Vorobyova A.V. et al. The Clinical and Functional Characteristics of Chronic Duodenal Insufficiency. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 43-50. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-43-50

ВНС — вегетативная нервная система, ГЭМ — гастроэнтеромонитор, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СТ — ситуативная тревожность, ЛТ — личностная тревожность, ИН — индекс напряжения, КРА — коэффициент резерва адаптации, КРГ — кардиоритмография, ХДН — хроническая дуоденальная недостаточность

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) находится на важном перекрестке между желудком и тонкой кишкой, печенью и поджелудочной железой, что определяет ее значение в синхронизации деятельности органов пищеварения. Несмотря на многолетнюю историю изучения заболеваний ДПК, проблема остается актуальной в современной гастроэнтерологии. Значимость патологии данного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) определяется также отсутствием снижения заболеваемости гастрохоледохопанкреатической зоны за последнее десятилетие, обусловленной в том числе, и заболеваниями ДПК [1].

Наблюдения в клинических условиях показывают, что при патологии ДПК у больных развивается сложный симптомокомплекс, включающий морфологические воспалительные изменения ее слизистой оболочки (дуоденит), нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и дуодено-гормональную недостаточность. Заболевания ДПК в большинстве случаев имеют хроническое течение и приводят к развитию хронической дуоденальной недостаточности (ХДН).

Учитывая проблематику, в 2018 году мы предложили синдром «хроническая дуоденальная недостаточность», который на сегодняшний день в клинической практике используется редко [2]. Во-первых, это связано с ограниченностью диагностических подходов в клинических условиях, позволяющих изучить функциональное состояние ДПК. Во-вторых, течение ХДН нередко носит субклинический характер из-за наслоения сопутствующих заболеваний органов гастрохоледохопанкреатической зоны. В-третьих, зачастую превалируют общие симптомы над местными у пациентов с ХДН, обусловленные нарушением гормонообразовательной функции ДПК [3].

Цель работы — изучение клинического течения и особенностей нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при ХДН.

Материалы и методы

В исследование включено 40 пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН): 18 (48,2%) женщин, 22 (51,8%) мужчин, средний возраст 37,1±13,8 лет. Группа контроля состояла из 30 здоровых лиц: 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин, средний возраст 40,5 ± 13,47 лет. В двух группах определялась сопоставимость по возрасту (p=0,104) и по полу (χ^2=2,59, p=0,114). Исследование представляет собой открытое, когоротное исследование. Критерии включения: наличие по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) признаков ХДН и добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, возраст менее 18 и более 65 лет, заболевания щитовидной железы, беременность и лактация, онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические вирусные гепатиты, циррозы печени. Исследование проводилось в два этапа.

Для определения ХДН использовались анамнестические и физикальные данные, рентгенологическое и эндоскопическое исследования, внутриполостная манометрия [4]. Эндоскопические критерии ХДН [5]: наличие желчи в желудке натощак, постоянный рефлюкс дуоденогастральный рефлюкс, дилатация ДПК, зияние привратника, желто-зеленое окрашивание слизистого «озерца», желтый оттенок желудочной слизи, застой желудочного содержимого, обилие желчи в ДПК, антральный гастрит, рефлюкс-эзофагит, эритематозная гастропатия, гиперплазия складок желудка.

Исследование общего белка сыворотки крови проводилось биуретовым методом с помощью набора реактивов «Общий белок Агат» (производитель ООО «Агат-Мед», Россия). Концентрация витамина B12 определялась иммуноферментным анализом в сыворотке крови с помощью набора реактивов «Ridascreen@Fast Vitamin B12», (производитель ООО «Компания Стайлаб», Россия). Определение активности альфа-амилазы в сыворотке крови проводилось амилокластическим методом (по Каравею) с помощью набора реагентов «Альфа-амилаза Агат» (производитель ООО «Агат-Мед», Россия). Исследование трансферрина сыворотки крови проводилось иммуноферментным анализом с помощью набора реактивов «ADVIA Chemistry Transferrin Reagents» (производитель Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание триглицеридов в сывротке крови проводилось иммуноферментым анализом с помощью набора реактивов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ — UTS» (производитель ООО «Эйлитон», Россия). Определение 25-OH витамина D проводилось иммуноферментным анализом с помощью набора «25-OH Витамин D» (производитель ЗАО «Техсистемс», Россия) [6].

В работе проведено изучение содержания гастрина, инсулина, кортизола в периферической крови методом электрохемилюминисцентного анализа. Для определения кортизола использовался набор реактивов производства «Вектор-БЕСТ» (Россия), каталожный номер — Х-3964, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-1200 нмоль/л; инсулина — набор реактивов производства «ДРГ инструментс Г.М.Б.Х.» (Германия), каталожный номер EIA2935, диапазон измеряемых значений, заявленных производителем 0,75-300 мкмоль/л; гастрина — набор реактивов производства «Биохит» (Финляндия), каталожный номер 601035, диапазон измеряемых значений, заявленных производителем 0-52,3 пмоль/л [7].

Проведено гистологическое исследование биопсийного материала, взятого во время фиброгастродуоденоскопического (ФГДС) исследования из гастродуоденальной зоны.

Для определения замыкательной функции привратника применялся коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, изученных с помощью манометрического метода открытого катетера на аппарате Вальдмана [8].

В оценке двигательной функции органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) использовался гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» («Исток-Система», г. Фрязино). Изучались следующие параметры: Pi, Pi/Ps (%), Pi/P(i+1), K ritm, где Pi — электрическая активность каждого органа ЖКТ, параметр (Pi/Ps) — соотношение частотного и суммарного спектра в процентах, параметр (Pi/Pi+1) — отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, K ritm — коэффициент ритмичности, который представляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела. Изучаемые параметры определялись натощак и в постпрандиальном периоде [9].

Для определения темперамента использовался личностный опросник Айзенка (Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)). Сумма баллов до 10 указывает на интровертирование личности, от 15 до 24 баллов — экстравертирование, от 11 до 14 баллов — амбивертирование [10]. Повышение средних показателей (более 16 баллов) по шкале нейротизма свидетельствует о высокой эмоциональной нестабильности. Личностная (ЛТ) и ситуативная тревожности (СТ) определялись с помощью шкалы тревоги Ч.Д. Спилбергера (адаптация Ю.Л. Ханина). СТ – показатель интенсивности переживаний, которые возникают в ответ на сложившуюся ситуацию, ЛТ — склонность человека воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие. Интерпретация результатов: до 30 баллов — низкий уровень тревожности, 31-44 балла — умеренный, 45 и более — высокий.

Для изучения функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) применялся анализ вариабельности сердечного ритма комплексом «Варикард 2.51» (Компания ЮПаКом, Россия). Использовались следующие параметры: Mo (мода) — значение длительности интервалов R-R, которое встречается наиболее часто; AMo (амплитуда моды) — число кардиоинтервалов, попавших в диапазон моды в процентах; ΔX вариационного размаха — максимальная амплитуда колебаний значений кардиоинтервалов, ИН (индекс напряжения) — отражает степень централизации управления

сердечным ритмом. Вегетативная реактивность (ВР) — это реакция ВНС на внешние и внутренние раздражители, которая определялась по формуле: ИН2/ИН1, где ИН1 — клиноположение, ИН2 — ортоположение первый эпизод (1–ая минута) [11].

При нормальной вегетативной реактивности значение ИН2/ИН1 находится в диапазоне от 0,7 до 1,5; при гиперсимптатикотонической — более 0,5, при асимпатикотонической — менее 0,7 [11]. Коэффициент резерва адаптации (КРА) рассчитывался по формуле ИН3/ИН2, где ИН3 — ортоположение с пятой минуты. Нормальный КРА расценивается в диапазоне от 0,33 до 3; недостаточный — при КРА менее 0,33; избыточный — при КРА более 3 [12].

Расчет и статистический анализ результатов исследования проводился с применением Excel® 2016, IBM SPSS v. 17.0. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова определялось подчинение признаков нормальному распределению. При отклонении от нормального распределения количественные признаки выражались как медиана и интерквартильный размах (25-й процентиль — 75-й процентиль) — Me [ИКР]], при подчинении закону нормального распределения — как среднее значение с его стандартным отклонением (M±σ). Для оценки межгрупповых различий в зависимости от характера распределения применялись: критерий Манна-Уитни (U), t-критерий Стьюдента, критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) для сравнения качественных показателей. Статистически значимым считался уровень p <0,05.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия, согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. с соблюдением этических принципов (решение Этического Комитета от 25.06.2013).

Результаты

При исследовании социального статуса пациентов с ХДН выявлено, что 30 (75,8%) обследованных были служащими, работа которых связана с компьютером и лишь 10 (26,1%) пациентов были рабочими с подвижным образом жизни. 30 (75,8%) пациентов с ХДН свое самочувствие связывают с отрицательными эмоциональными нагрузками.

При ХДН диагностирован сопутствующий панкреатит у 30 (75,8%) пациентов, хронический бескаменный холецистит — у 27 (66,8%), постхолецистэктемический синдром у 25 (63,6%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 32 (80,2%).

У 19 (46,8%) пациентов с ХДН болевой синдром возникал после приема пищи; наиболее часто локализуясь в правом подреберье у 11 (29,0%) и в эпигастральной области у 18 (44,9%) больных. Безболевой вариант встречался у 5 (12,3%) пациентов с ХДН. У большинства пациентов боли были «ноющего» характера (32 (80%)).

Пациенты с ХДН предъявляли те или иные диспепсические жалобы, которых не наблюдалось в контрольной группе (табл. 1): 22 (57%) отмечали отрыжку горечью, 31 (77,6%) — чувство горечи во рту, 21 (53%) — изжогу, метеоризм — 25 (53,3%) и кашицеобразный стул — 28 (71%). Астенический синдром определялся у 25 (63,3%) пациентов группы наблюдения (χ^2=54,8, p=0,00037), и проявлялся общей слабостью, раздражительностью, апатией, инсомнией.

При общем осмотре у пациентов с ХДН кожные покровы были сухие, снижены тургор и эластичность, у 30 (74,3%) пациентов с ХДН на лице выявлены признаки розеолезных высыпаний, у 17 (43,7%) — элементы гнойничковых высыпаний, у 7 — (17,9%) признаки телеангиоэктазий. При осмотре язык покрыт бело-желтым налетом у 31 (78,9%) пациента, с островками десквамация эпителия — у 7 (18,6%). Большинство пациентов (34;86,1%) имели астенический тип телосложения со сниженным индексом массы тела по сравнению с показателями контрольной группы (16,7±0,27 и 24,3±0,42 кг/м^2, p=0,025).

У пациентов с ХДН по сравнению с контрольной группой наблюдались снижение содержания общего белка (62,24±0,17 и 72,3±0,21 г/л, p=0,00021), что, вероятно связано с нарушением всасыванием белка в ДПК. Также отмечалось снижение триглицеридов (0,42±0,0021 и 1,5±0,04 ммоль/л, p=0,022) и повышение содержания амилазы (205,7±12,9 и 126,9±11,3 м моль/л, p <0,01 ммоль/л) по сравнению с контролем (126,9±11,3 ммоль/л, p=0,00018).

На нарушение процессов мальабсорбции в ДПК также указывает снижение жирорастворимых витамина B12 (188,0±0,21 и 328,6±18,9 пг/мл, p=0,0048) и 25-OH витамина Д (26,87±0,12 и 64,7±1,25 нг/мл, p=0,018) у пациентов с ХДН по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. *Характеристика болевого и диспепсического синдромов у пациентов с ХДН*
Table 1. *Characteristics of pain and dyspeptic syndromes in patients with CDI*

Параметр Parameter	n (%)	χ^2	p
Безболевой вариант Painless option	5(12,3%)	60,8	0,0022
Боль в правом подреберье Pain in the right hypochondrium	11 (29,05)	38,4	0,0017
Боль в эпигастральной области Pain in the epigastric region	18 (44,9%)	36,3	0,025
Ноющий характер боли Aching nature of pain	32(80%)	18,1	0,0039
Отрыжка горечью Belching bitter	22 (57%)	51,8	0,0013
Чувство горечи во рту Feeling bitter in the mouth	31 (77,6%)	66,53	0,00217
Изжога Heartburn	21 (53%)	20,2	0,000122
Метеоризм Flatulence	25 (53,3%)	53,3	0,0014
Кашицеобразный стул Mushy stool	28 (71%)	60,2	0,0018

Примечание: ХДН — хроническая дуоденальная недостаточность, p — достоверность, n — число больных
Note: CDI — chronic duodenal insufficiency, p — reliability, n — number of patients

При изучении обмена железа выявлено снижение коэффициента насыщения трансферрина у больных с ХДН по сравнению с контрольной группой (13,2±0,12% и 34,7±0,18%, p=0,04).

При ХДН по сравнению с контролем выявлено существенное повышение гастрина (29,7 [25,7;32,5] и 19,2 [18,8;20,1] пмоль/л, p=0,0004) и кортизола (471,8±1,09 и 365,3±2,6 нмоль/л, p=0,000147). Уровень инсулина был существенно ниже показателей контрольной группы: (2,89 [2,5;3,0] и 3,8 [2,2;4,5] мкмоль/л, p=0,006).

По данным ФГДС у пациентов, помимо признаков ХДН, выявлены следующие изменения: у 37 (93,3%) пациентов эритематозная гастропатия, у 27 (66,6%) — рефлюкс-эзофагит, у 17 (42,0%) — атрофический гастрит, у 21 (53,3%) — эрозивно-язвенные поражения слизистой. По данным гистологического анализа биопсийного материала антрального отдела желудка у пациентов с ХДН выявлены атрофия у 16 (42,0%) пациентов, кишечная метаплазия — у 2 (5,6%) пациентов. У всех больных отмечены морфологические изменения слизистой ДПК: лимфоцитарная инфильтрация, хроническое воспаление; у 28 (70%) — атрофия.

При полостной манометрии у пациентов с ХДН в сравнении с показателями контрольной группы наблюдалось значимое повышение интрагастрального (119 [114,126] и 70 [57;74,8] мм вод.ст. p=0,00012) и интрадуоденального давления (168 [165,172] и 116 [111,9;124] мм вод.ст., p=0,000029) Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному при ХДН составил 1,26 [1,19;1,32], что значительно ниже значений в контрольной группе (1,7 [1,0;2,4], p=0,00037).

В таблице 2 представлены изменения миоэлектрической активности органов ЖКТ при ХДН. Значительный прирост Pi/Ps желудка в постпрандиальном периоде (46,5±5,8%), вероятно обусловлен компенсаторной гипертрофией гладкой мускулатуры желудка у данной группы пациентов. Увеличение коэффициента соотношения Pi/Pi+1 желудок/ДПК (17,43±2,46) у пациентов с ХДН вызвано затрудненным прохождением пищевого комка через ДПК. Наблюдался неадекватный ответ ДПК на пищевую стимуляцию, выражающийся в снижении электрической активности ДПК (1,7±0,07%). Нормальные значения коэффициента ритмичности желудка (4,7±2,42) до пищевой стимуляции, постпрандиально

Таблица 2. *Показатели электрической активности ЖКТ у пациентов с ХДН по данным гастроэнтеромонитора*
Table 2. *Indicators of electrical activity of the gastrointestinal tract in patients with CDI according to (M ± σ)*

Показатели Indicators	Зона Zone	Натощак Fasting		P	Постпрандиально After meal		P
		Пациенты с ХДН Patients with CDI (n=40) (M±σ)	Контрольная группа Control group (n=30) (M±σ)		Пациенты с ХДН Patients with CDI (n=40) (M±σ)	Контрольная группа Control group (n=30) (M±σ)	
Pi/Ps (%)	Желудок / Stomach	13,6 ±0,58	23,6±9,5	**0,000**	46,5±5,8	24,1±1,8	**0,000**
	ДПК / Duodenum	4,4 ±1,02	2,1±0,68	**0,000**	1,7 ±0,07	2,18±0,17	**0,000**
	Тощая / Jejunum	3,22±0,12	3,35±0,18	0,958	5,46±0,12	5,1±0,9	0,862
	Подвздошная / Ileum	6,54±0,22	8,08±0,15	0,890	17,62±0,42	12,1±1,4	**0,015**
	Толстая / Colon	69,01±4,14	64,04±3,16	0,622	39,62±2,45	76,2±8,2	**0,000**
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК Relationship Stomach/ Duodenum	6,7 ±0,38	10,4±5,7	**0,000**	17,43 ±2,46	10,2±4,2	**0,000**
	Отношение ДПК/Тощая Relationship Duodenum/ Jejunum	0,45±0,01	0,60±0,02	**0,000**	0,40±0,02	0,5±0,06	**0,000**
	Отношение тощая/подвздошная Relationship Jejunum/ Ileum	0,46±0,04	0,40±0,01	0,425	0,36±0,08	0,32±0,12	0,874
	Отношение подвздошная/толстая Ileum/ Colon	0,109±0,08	0,13±0,04	0,398	0,57±0,09	0,22±0,05	**0,000**
K ritm	Желудок / Stomach	4,7 ±2,42	4,85±2,1	0,883	3,9 ±0,11	4,71±0,18	**0,001**
	ДПК / Duodenum	0,72 ±0,12	0,9±0,5	**0,013**	0,3±0,01	0,87±0,05	**0,000**
	Тощая / Jejunum	2,26±0,51	3,43±0,18	**0,03**	1,519±021	3,26±0,11	**0,003**
	Подвздошная / Ileum	3,077±1,39	4,99±0,29	**0,021**	2,44±0,08	5,11±0,21	**0,017**
	Толстая / Colon	28,03±3,37	22,85±4,17	**0,004**	6,33±1,25	25,18±5,18	**0,000**

Примечание: признаки подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова), представлены как M — средняя арифметическая, σ — стандартное отклонение), p — значение достоверности различий между группой наблюдения и контрольной группой пациентов (согласно t-критерию Стьюдента), n — число больных

ДПК — двенадцатиперстная кишка, ХДН — хроническая дуоденальная недостаточность. Pi — электрическая активность каждого органа ЖКТ, Pi/Ps — соотношение частотного и суммарного спектра в процентах, Pi/Pi+1 — отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, K ritm — коэффициент ритмичности, который представляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела

Note: signs obey the law of normal distribution (according to the Kolmogorov-Smirnov criterion), presented as M — arithmetic mean, σ — standard deviation), p — the significance of the reliability of differences between the observation group and control groups of patients (according to Student's t-test), n — number of patients.

Duodenal ulcer — duodenum, CDI — chronic duodenal insufficiency. Pi is the electrical activity of each organ of the gastrointestinal tract, Pi / Ps is the ratio of the frequency and total spectrum in percent, Pi / Pi + 1 is the ratio of the electrical activity of the overlying organ to the underlying one, K ritm is the rhythm coefficient, which is the ratio of the length of the envelope of the spectrum of the examined section to the width of the spectral section of this section

снижаются (3,9±0,11). Низкий коэффициент ритмичности желудка сочетается с понижением данного показателя ДПК (0,72 ±0,12 натощак; 0,3±0,01; постпрандиально). Подобная связь с коэффициентом ритмичности по тощей кишке отсутствует.

В спектре частот, характерных для тощей, подвздошной и толстой кишки различий по параметрам «Pi/Pi+1» и «Pi/Ps» натощак между группой пациентов с ХДН и контролем выявлено не было. Однако K ritm этих отделов кишечника при ХДН значимо отличался от контрольной группы, что свидетельствует о нарушении моторно-эвакуаторной функции тонкой и ободочной кишки у пациентов с ХДН в тощаковую фазу. В постпрандиальном периоде также установлено нарушение пропульсивной моторики во всех отделах пищеварительной трубки, что доказывает снижение коэффициента ритмичности двенадцатиперстной кишки, тощей и подвздошной кишки натощак в 1,5 раза в обе фазы исследования (p=0,000).

Анализ общего графика исследования миоэлектрической активности желудка, толстого и тонкого кишечника в трехмерном режиме у пациентов с ХДН показал повышение мощности сигнала желудка в постпрандиальном периоде и снижение мощности сигнала ДПК и толстого кишечника по сравнению с уровнем натощак.

Анализ психоэмоциональных нарушений показал, повышение по сравнению с контрольной группой уровней ситуативной (57 [54;60] и 47,0 [45;50] баллов, p=0,0021) и личностной тревожности (25,1 [22,6;27,4] и 21,9 [19,5;23,9] баллов, p=0,003) у пациентов с ХДН.

Таблица 3. *Функционирование ВНС у пациентов с ХДН (Me [ИКР])*
Table 3. *The functioning of the ANS in patients with HTN (Me [IQR])*

Параметры Parameters	Пациенты с ХДН Patients with CDI (n=40)	Контрольная группа Control group (n=30)	p
AMo,%	94,0 [92,5;97,5]	48,3 [45,5;49,9]	0,00013
ΔX (с./s.)	0,03 [0,018;0,043]	0,24 [0,2;0,3]	0,00022
IN1 (усл.ед./ con.unit)	1110,4 [1077,5;1129,3]	115,0 [110,0;121,0]	0,00019
IN2 (усл.ед./ con. unit)	421,3 [396,5;459,2]	81,1 [80,9;81,2]	0,00054
IN3 (усл.ед. /con. unit)	121,7 [107,23;131,4]	61,2 [61,1;61,4]	0,00059
IN2/IN1	0,58 [0,53;0,65]	1,1 [1,05;1,17]	0,024
IN3/IN2	IN3/IN2=0,34[0,2;0,5]	1,32[1,31;1,33]	0,0016

Примечание: признаки не подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), представлены как Me -медиана и интерквартильный размах (25-й процентиль — 75-й процентиль) — [ИКР]., p — значение достоверности различий между группой наблюдения и контрольной группой пациентов (согласно критерию Краскела–Уоллиса, n- число больных, ДПК-двенадцатиперстная кишка, ХДН- хроническая дуоденальная недостаточность. AMo (амплитуда моды) — число кардиоинтервалов, попавших в диапазон моды в процентах; ΔX — вариационного размаха — максимальная амплитуда колебаний значений кардиоинтервалов, ИН — индекс напряжения, ИН2/ИН1 — показатель вегетативной реактивности, ИН1 — клиноположение, ИН2 — ортоположение первый эпизод (1–ая минута), IN3/IN2- КРА- коэффициент резерва адаптации, ИН 3-ортоположение второй эпизод (5-ая минута)
Note: traits do not obey the law of normal distribution (according to the Kolmogorov-Smirnov criterion), presented as Me-median and interquartile range (25th percentile — 75th percentile) — [IQR]., P — significance of differences between the observation group and the control group of patients (according to the Kruskal-Wallis criterion, n is the number of patients, duodenal ulcer, duodenal ulcer, chronic duodenal insufficiency, chronic duodenal insufficiency. range — the maximum amplitude of fluctuations in the values of cardiointervals, IN — stress index, IN2 / IN1 — an indicator of autonomic reactivity, IN1 — wedge position, IN2 — orthoposition the first episode (1st minute), IN3 / IN2- CRA- adaptation reserve coefficient, IN 3- Orthopositional second episode (5th minute)

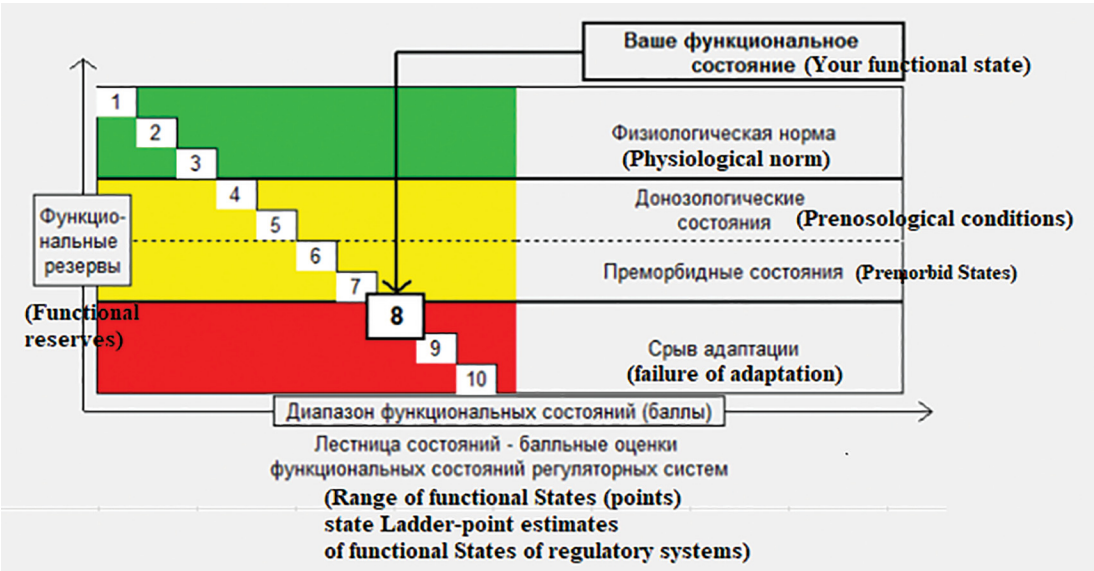


Рисунок 1. *Балльная оценка функциональных состояний ВНС при ХДН*
Figure 1. *Scoring of functional states of VNS in CDI*

Показатели по шкале «экстраверсия-интроверсия» у пациентов с сопутствующей ХДН были ниже контрольного уровня (8,92±0,29 баллов), что указывало на их склонность к интроверсии.

При изучении функционирования ВНС (табл. 3) по результатам кардиоритмографии (КРГ) при ХДН по сравнению с контролем отмечено преобладание симпатического отдела ВНС: АМо составила 94,0 [92,5;97,5] и 48,3 [45,5;49,9] % соотв., p=0,00013, вариационный размах (ΔX). 0,03[0,018;0,043] и 0,24 [0,2;0,3] соотв., p= 0,00022 и IN1 1110,4 [1077,5;1129,3] усл.ед. и 115,0[110,0;121,0] соотв., p= 0,00019. У пациентов с ХДН по сравнению с контролем выявлен асимпатикотонический тип вегетативной реактивности (IN2/IN1=0,58 [0,53;0,65] и 1,1 [1,05;1,17] соотв., p=0,024) и недостаточный КРА (IN3/IN2=0,34[0,2;0,5] и 1,32[1,31;1,33] соотв., p=0,0016). Полученные данные КРГ на рисунке 1 представлены в форме лестницы состояний и указывают, что большинство пациентов с ХДН (33 (83,5%)) находится на грани срыва адаптации ВНС.

При проведении корреляционного анализа обнаружена умеренная прямая связь (r=0,447, p=0,007) между Pi/Pi+1 (Ж/ДПК) и АМо у пациентов с ХДН, что говорит о регулирующем влиянии ВНС на гастродуоденальную моторику.

Обсуждение

Наличие болей в эпигастрии у пациентов с ХДН можно объяснить сопутствующим «гастростазом», что вызвано нарушением двигательной функции желудка. Ранее было отмечено с помощью гастрографии, что желудочная боль обусловлена своеобразным судорожным состоянием желудка, характеризующимся резким повышением его тонуса, на высоте которого наблюдаются частые и быстрые сокращения (клоникотонус) [13]. Эти данные нашли свое подтверждение в ходе данного исследования. Так, по результатам изучения электрической активности натощак отмечается гипертония желудка и ДПК. В постпрандиальном периоде нарушение пропульсивной моторики наблюдается во всех отделах желудочно-кишечного тракта, которое способствует появлению болей [14]. Происхождение многочисленных диспепсических симптомов можно объяснить не только нарушением функционального состояния ДПК, но и наличием сопутствующих заболеваний органов пищеварения.

Определенное значение в развитии болевого синдрома и его выраженности у пациентов с ХДН имеет наличие вторичного солярита, обусловленного перевозбуждением симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [15].

У большинства пациентов установлена астения, проявляющаяся повышенной утомляемостью, раздражительностью, апатией, нарушением сна, в возникновении которых важное значение придают застою дуоденального содержимого [16]. Развитие общих симптомов можно трактовать нарушением всасывания витаминов, микроэлементов и белков в ДПК, также установленным в нашем исследовании.

Многие патологические проявления в эксперименте после удаления ДПК вызываются выпадением эффекта дуоденальных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина и др.) [17]. Причем, патология кишечной гормональной системы обладает действием не только в пределах желудочно-кишечного тракта, но и не пищеварительными (трофическими) эффектами путем взаимодействия с гормонами гипофиза и гормонами желез внутренней секреции [18]. В нашем исследовании у пациентов с ХДН повышение гастрина вероятно связано с раздражающим действием ДГР на G-клетки в антральном отделе желудка. Уровень кортизола может меняться в следствие любого стрессового воздействия, срыва адаптации организма, наблюдаемого у пациентов с ХДН в форме повышенного тревожного восприятия окружающей среды. Снижение содержание инсулина у пациентов с ХДН по сравнению с контролем может быть обусловлено снижением тонуса n. vagus, а также нарушением выработки «инсулярного гормона», индуцирующего выработку инсулина [19].

Заключение

Особенностью клинического течения хронической дуоденальной недостаточности является преобладание диспепсических жалоб над болевым синдромом. В периоды голодного и активного пищеварения синхронно нарушается моторно-эвакуаторная функция желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки. Установлено важное значение в нарушении функционального состояния двенадцатиперстной кишки нейрогормональных факторов, включающих вегетативную нервную систему, психоэмоциональное состояние и гастроинтестинальные гормоны. В связи с неманифестированным течением и отсутствием специфических симптомов хронической дуоденальной недостаточности, в обследовании пациентов для постановки диагноза необходимо использовать помимо клинических данных, рентгенологические, эндоскопические, манометрические и электрофизиологические исследования.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Вахрушев Я.М. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9424-6316): разработка концепции и дизайна, интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов, редактировании, окончательном утверждении для публикации

Бусыгина М.С. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1740-2391): сбор и обработка материала, написание текста

Воробьева А.В. (ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0003-1459-2337): сбор материала

Фаррахов А.М. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8472-9330): сбор материала

Contribution of authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vakhrushev Ya.M. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9424-6316): concept and design development, interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions, editing, final approval for publication

Busygina M.S. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1740-2391): collecting and processing material, writing text

Vorobieva A.V. (ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0003-1459-2337): collection of material

Farrakhov A.M. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8472-9330): collection of material

Список литературы/References:

1. Михайлусов С.В., Михайлусова М.П., Николаева С.А. Дуоденогастральный рефлюкс: особенности клинического течения. Вестник ДГМА. 2018; 1(26): 32-39.
Mikhaylusov S.V., Mikhaylusova M.P., Nikolayeva S.A. Duodenogastric reflux: clinical features. 2018; 1(26): 32-39.
2. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(4): 30–36.doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-30-35.
Vakhrushev Y.M., Busygina M.S. Features of the clinical course of peptic ulcer with concomitant duodenal insufficiency. Archive of Internal Medicine. 2016; 6(4): 30–36. doi:10.20514/2226-6704-2016-6-4-30-35. [in Russian].
3. Маев И.В., Геленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum. 2014; 16(8): 5–8.
Maev I.V., Gelenchenko Yu.S., Andreev D.N. et al. Duodenogastro-esophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. Consilium Medicum. 2014; 16(8): 5–8 [in Russian].
4. Hirota M. Bile acids and pancreatic disease. Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical. 2017; 3: 169-176. doi:10.1007/978-4-431-56062-3-12
5. Самигуллин М.Ф., Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно–кишечного тракта. Медицинский альманах. 2008; 2: 33–4.
Samigullin M.F., Muravev V.Yu., Ivanov A.I. Endoscopic diagnosis of motor disorders of the upper gastrointestinal tract. Medical Almanac. 2008; 2: 33–4 [in Russian].
6. Меньшиков В.В., Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 томах. М., Гэотар–Медиа. 2013; 808 с.
Menshikov, V.V. Clinical laboratory diagnostics: national guide in 2 volumes. M., Geotar — Media. 2013; 808 p. [in Russian].
7. Степанов Ю.М., Мосичук Л.Н., Коваленко А.Н. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс-гастритом. Гастроэнтерология. 2014; 2(52): 32-36.
Stepanov Yu.M., Mosichuk L.N., Kovalenko A.N. Serum gastrin content in patients with reflux gastritis. Gastroenterology. 2014; 2(52): 32-36 [in Russian].
8. Коруля И.А., Романенко М.С. Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс: механизмы возникновения и пути коррекции. 2015; 6(86): 61-64.
Korulya I.A., Romanenko M.S. Gastroesophageal and duodenogastric reflux: mechanisms and ways of correction. Modern gastroenterology 2015; 6 (86):61-64.
9. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей. М., РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2009; 19с.
Smirnova G.O., Siluyanov S.V., Stupin V.A. Peripheral electrogastroenterography in clinical practice: Manual for doctors. M., Pirogov Medical University; 2009; 19 p. [in Russian].
10. Ярославцева А.Ю, Обухова К.С. Фактор личностной тревоги в этиологии язвенной болезни. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2014; 4(7): 61-65.
Yaroslavtseva A.Yu., Obukhova K.S. The factor of personal anxiety in the etiology of peptic ulcer disease. Personality in a changing world: health, adaptation, development. 2014; 4(7): 61-65. [in Russian].
11. Баевский Р.М. Исследование вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического перелета. Физиология человека. 2013; 5: 42-45. DOI: 10.7868/S0131164613050044
Baevsky R.M. Investigation of autonomic regulation of blood circulation during a long space flight. Human physiology. 2013; 5: 42-45. DOI: 10.7868/S0131164613050044 [in Russian].
12. Ершова О.А., Зубов Е.В., Лобанова Е.В. Способ оценки состояния вегетативной нервной системы: пат. RU 2440785 C1Рос. Федерация: МПК A61B 5/0452 (2006.01); заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; 2012. 11 с.
Ershova O.A., Zubov E.V., Lobanova E.V. Method for assessing the state of the autonomic nervous system: US Pat. RU 2440785 C1 Ros. Federation: IPC A61B 5/0452 (2006.01); 2012. — 11 p. [in Russian].
13. Осадчук М.А., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства. Клиническая медицина. 2014; 92(7): 29-34.
Osadchuk M.A., Nikolenko S.N. Functional disorders of the gastrointestinal tract in the context of morphological and functional unity. Clinical medicine. 2014; 92(7): 29-34.
14. Карпин В.А., Нелидова Н.В. Дискинетическая концепция хронизации внутренних болезней желудка и двенадцатиперстной кишки. Новая наука: Проблемы и перспективы. 2017; 1 (2):23-26.
Karpin V.A., Nelidova N.V. Dyskinetic concept of chronization of internal diseases of the stomach and duodenum. New science: Problems and prospects. 2017; 1 (2):23-26 [in Russian].
15. Лазебник Л.Б. Коморбидный пациент в практике гастроэнтеролога. Гастроэнтерология. 2018; 7(151): 58–59.
Lazebnik LB Comorbid patient in the practice of a gastroenterologist. Gastroenterology. 2018; 7(151): 58-59. [in Russian].
16. Абдуллоев Д.А., Курбонов К.М. Патогенез функционального дуоденостаза. Вестник Авиценны. 2009; 3: 28-29.
Abdulloev D.A., Kurbonov K.M. Pathogenesis of functional duodenostasis. Vestnik Aviccenni. 2009; 3: 28-29. [in Russian].
17. Есипов В.К., Гандыбин А.А. Об этиологии и патогенезе функциональных форм дуоденостаза. Оренбургский медицинский вестник. 2016; 1(15): 36-40.
Esipov V.K., Gandybin A.A. on the etiology and pathogenesis of functional forms of duodenostasis. Orenburg medical Bulletin. 2016; 1(15): 36-40 [in Russian].
18. Уголев А.М. Энтериновая (кишечная гормональная) система. Л. Наука. 1978; 314 с.
Ugolev A.M. Enteric (intestinal hormonal) system. Science. 1978; 314 p.
19. Студеникин Л.В. Хронические нарушения дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему. Пермский медицинский журнал. 2017; 6(34): 101-109. DOI: 10.17816/pmj346101 109
Studenikin L.V. Chronic disorders of duodenal obstruction: a modern view of the problem. Perm medical journal.2017; 6(34): 101-109. DOI: 10.17816/pmj346101-109 [in Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-51-59 УДК 616.447-008.6-07-085

Е.Ю. Кудашкина*[1], Е.Г. Гавриленко[1], А.А. Якушев[2], Г.Г. Тотолян[1], Н.Н. Петренко[2], Л.Ю. Ильченко[1,2], И.Г. Федоров[1,2], И.Г. Никитин[1,3]

[1] — Кафедра госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[2] — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[3] — Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

E.Yu. Kudashkina*[1], E.G. Gavrilenko[1], A.A. Yakushev[2], G.G. Totolyan[1], N.N. Petrenko[2], L.Yu. Ilchenko[1,2], I.G. Fedorov[1,2], I.G. Nikitin[1,3]

[1] — 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia
[2] — Federal state autonomous institution «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3] — State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Primary Hyperparathyroidism with a Predominant Lesion of the Gastrointestinal Tract

Резюме

Первичный гиперпаратиреоз является достаточно распространенной патологией, однако, несмотря на это, врачи различных специальностей сталкиваются с трудностями при его диагностике. Многообразие клинических проявлений обуславливает длительный срок постановки диагноза и, как следствие, несвоевременность начала лечения. Описаны, с учетом патогенеза, основные симптомы данной патологии. Лабораторными маркерами гиперпаратиреоза служат стойкое повышение уровня паратиреоидного гормона и гиперкальциемия. Визуализирующие методы обследования используются для верификации заболевания. Прицельное ультразвуковое исследование паращитовидных желез необходимо проводить всем пациентам с подозрением на нарушение обмена кальция.

В данной статье представлен клинический случай первичного гиперпаратиреоза с преимущественной гастроинтестинальной симптоматикой. Пациентка дважды госпитализировалась в стационар с различными клиническими проявлениями поражения органов желудочно-кишечного тракта. Были установлены такие патологии как эрозивный гастрит, терминальный илеит, хронический панкреатит, желчекаменная болезнь. Проводился дифференциальный диагноз с лимфомой тонкой кишки, болезнью Крона. Кроме того, имелась общемозговая симптоматика в виде заторможенности, быстрой истощаемости. Из-за тяжелых электролитных расстройств пациентка наблюдалась в реанимационном отделении. В связи с развитием механической желтухи выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллосфинктеротомией. На основании гиперкальциемии, повышенного уровня паратиреоидного гормона, визуализации образования паращитовидной железы по данным ультразвукового исследования был установлен диагноз первичного гиперпаратиреоза. В хирургическом отделении проведена аденомэктомия левой нижней паращитовидной железы. Больная была выписана с положительной динамикой в виде улучшения общего самочувствия, прекращения болевого синдрома, рвоты, расширения двигательной активности. Своевременная диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, на примере описанного случая, приводит к полному купированию симптомов и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: *первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, паратиреоидный гормон*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Екатерина Юрьевна Кудашкина, e-mail: fire0808@mail.ru
* Contacts: Ekaterina Yu. Kudashkina, e-mail: fire0808@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8819-8511

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.10.2020 г.

Принята к публикации 17.11.2020 г.

Для цитирования: Кудашкина Е.Ю., Гавриленко Е.Г., Якушев А.А. и др. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 51-59. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-51-59

Abstract

Primary hyperparathyroidism is a common pathology, but it is fact that doctors of various specialties run against difficulties in diagnosinging. The variety of clinical manifestations causes a long period of diagnosis and, late start of treatment. The main symptoms of this pathology are described taking into account the pathogenesis. The most common laboratory markers of hyperparathyroidism are incrising level of parathyroid hormone and hypercalcemia. Imaging examination methods are used to establish primary hyperparathyroidism. Targeted ultrasound examination of the parathyroid glands should be performed in all patients with suspected calcium metabolism disorders.

This article presents a clinical case of primary hyperparathyroidism with predominant gastrointestinal symptoms. The patient was twice admitted to the hospital with various clinical manifestations of damage to the gastrointestinal tract. Erosive gastritis, terminal ileitis, chronic pancreatitis, and cholelithiasis were identified. A differential diagnosis was made with small intestine lymphoma and Crohn's disease. In addition, there were General cerebral symptoms in the form of lethargy, rapid exhaustion. Due to severe electrolyte disorders, the patient was observed in the intensive care unit. Due to the development of mechanical jaundice, endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillosphincterotomy was performed. Based on hypercalcemia, elevated parathyroid hormone levels, and visualization of parathyroid gland formation, the diagnosis of primary hyperparathyroidism was established based on ultrasound data. An adenomectomy of the left lower parathyroid gland was performed. in the surgical department. The patient was discharged with positive dynamics in the form of improvement in General health, cessation of pain, regress of vomiting, expansion of motor activity. Betimes diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism, on the example of the described case, leads to complete relief of symptoms and improvement of the quality of life of patients.

Key word: *primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathormone*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.10.2020

Accepted for publication on 17.11.2020

For citation: Kudashkina E.Yu., Gavrilenko E.G., Yakushev A.A. et al. Primary Hyperparathyroidism with a Predominant Lesion of the Gastrointestinal Tract. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 51-59. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-51-59

АД — артериальное давление, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МЭН — множественная эндокринная неоплазия, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратиреоидный гормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula — сотрудничество в эпидемиологии хронических заболеваний почек), D-FIS — Daily Fatigue Investigation Scale — шкала оценки симптома усталости, SD — standard deviation (стандартное отклонение)

Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) (фиброзно-кистозная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остеодистрофия) — эндокринное заболевание, обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными паращитовидными железами и характеризующееся нарушением обмена кальция и фосфора [1].

До недавнего времени ПГПТ рассматривался как редкое заболевание, имеющее выраженную клиническую картину с преимущественным поражением костной системы и почек. Первичные эпидемиологические исследования включали только тех больных, которые поступили в стационар с выраженными клиническими проявлениями. Однако, в дальнейшем в странах западной Европы, США при скрининговом определении уровня кальция в крови было выявлено, что истинный уровень заболеваемости гораздо выше и включает значительное количество мягких и бессимптомных форм, а клиническая картина характеризуется поражением различных органов и систем [2-5].

Распространённость ПГПТ составляет от 0,4 до 18,8 случаев на 10 000 человек. Вариабельность данных является следствием отсутствия крупных международных исследований с едиными стандартами диагностики. Пик заболеваемости приходится на пациентов 40-60 лет. Женщины заболевают в 2-4 раза чаще, чем мужчины, при этом большинство женщин заболевает в постменопаузе [5].

Среди этиологических факторов на долю аденомы паращитовидной железы приходится 80-85% случаев, в 15-20% ПГПТ обусловлен гиперплазией нескольких/всех околощитовидных желез, 1-5% составляют рак паращитовидных желез. Аденомой поражается, как правило, одна железа, чаще нижняя, однако гиперплазия может развиться в одной, двух, трех или всех

4 паращитовидных железах. В большинстве случаев (90-95%) ПГПТ является спорадическим [5]. Около 5% случаев ПГПТ входит в состав множественной эндокринной неоплазии (МЭН) — синдрома, обусловленного развитием опухолей или гиперплазий в двух и более эндокринных органах. Также среди наследственных вариантов описаны: синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия и семейный изолированный гиперпаратиреоз [6].

Патогенез клинических проявлений ПГПТ складывается из избыточной продукции ПТГ при снижении регулирующего влияния кальция на продукцию паратиреоидного гормона, что приводит к его избыточному выделению, т.е. нарушению механизма отрицательной обратной связи. При гиперплазии паращитовидных желез наблюдается повышение числа ПТГ-продуцирующих клеток. Избыток ПТГ повышает резорбцию костей остеокластами и мобилизацию из них кальция и фосфора. Одновременно усиливается абсорбция кальция в кишечнике через стимулирующее влияние ПТГ на продукцию 1,25-(OH)2-D3 почками и снижается его экскреция. Дополнительно избыток паратгормона нарушает и внутриклеточный кальциевый гомеостаз, стимулируя выход ионов кальция из клеток во внеклеточное пространство. Снижение концентрации внутриклеточного кальция провоцирует нарушение кальцийзависимых процессов — мышечного сокращения, проведение нервного импульса и свертываемости крови. Данные механизмы приводят к развитию синдрома гиперкальциемии, отложению кальция в различных органах и тканях [7].

Значительные трудности в диагностике этого заболевания объясняются многообразием клинических проявлений. Диагноз устанавливается на основании данных лабораторных исследований, выявлении стойкого повышения ПТГ и гиперкальциемии. Однако определение уровня кальция не входит в рутинное биохимическое исследование, что усложняет диагностический поиск, удлиняет время до постановки правильного диагноза.

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая ПГПТ.

Клиническое наблюдение

Больная Д., 56 лет, педагог по профессии, в сентябре 2019 г. была экстренно госпитализирована в реанимационное отделение в связи с резко возникшей выраженной общей слабостью, тошнотой, многократной рвотой желудочным содержимым, болями в верхней половине живота.

Считает себя больной с июня 2019 г., когда впервые отметила появление болей в животе, стул со склонностью к запорам, общую слабость. В течение трех последующих месяцев дважды госпитализировалась по скорой помощи в различные стационары г. Москвы с подозрением на острый панкреатит, где впоследствии диагноз не подтверждался. В ходе обследования при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный гастрит, при эндосонографии — калькулезный холецистит, признаки папиллита, микрохоледохолитиаз, диффузные изменения поджелудочной железы. Выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, папиллосфинктеротомия, дренирование желчных протоков. Однако боли в животе сохранялись, в связи с чем проведено дополнительное обследование, выявившее конкременты в почках по данным ультразвукового исследования (УЗИ); увеличенные до 7,8 мм в диаметре лимфоузлы медиальнее купола слепой кишки при компьютерной томографии (КТ) органов мочевыводящей системы; многочисленные полигональные плоские язвенные дефекты, прикрытые фибрином (терминальный илеит), при колоноскопии. Морфологическая картина была подозрительна в отношении лимфомы. В биоптатах терминального отдела подвздошной кишки обнаружены деформированные фрагменты слизистой оболочки с неровной изъязвленной поверхностью, с плотной диффузной инфильтрацией стромы лимфоцитоподобными клетками с небольшой примесью плазмоцитов, нейтрофилов, ангиоматозом, фокусами грануляционной ткани; на ограниченных участках встречались обрывки покровного эпителия, в толще — единичные деформированные крипты с отсутствием бокаловидных клеток. Однако при иммуногистохимическом исследовании препаратов и ликвора данных за лимфому получено не было.

При поступлении в реанимационное отделение общее состояние пациентки тяжелое. Отмечена заторможенность, быстрая истощаемость. Больная малоконтакта, отмечаются когнитивные нарушения. По шкале оценки усталости D-FIS (Daily Fatigue Investigation Scale — шкала оценки симптома усталости) — 23 балла. В шкале 8 вопросов, касающихся проявлений усталости, с пятью возможными ответами в диапазоне от отсутствия признака до его значительной выраженности (максимальный балл — 32). Речь замедленная, тихая, осиплость голоса. Передвигалась с трудом из-за выраженной мышечной слабости. Кожные покровы бледные, сухие, периферических отеков нет. Лимфоузлы не увеличены. Контуры шеи не изменены, щитовидная железа не увеличена. Костно-мышечный аппарат без видимой патологии. Дыхание в легких везикулярное, число дыхательных движений 18 в минуту. Ритм сердца правильный с частотой сердечных сокращений 109 уд/мин. Тоны сердца ясные, артериальное давление (АД) 130 и 100 мм рт. ст. на обеих руках. Язык сухой, обложен белесовато-желтым налетом. Живот обычной формы, мягкий, умеренно болезненный в околопупочной области. Печень по краю реберной дуги. Перистальтика выслушивается. Стул со склонностью к запорам, тип 2 и 3 по Бристольской шкале (Bristol stool scale), оформленный, коричневый без патологических примесей. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В общем анализе крови выявлена нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (гемоглобин — 90 г/л, эритроциты — $3{,}06\times10^{12}$/л, гематокрит — 27,1%).

В биохимическом анализе крови: гипокалиемия до 2,4 ммоль/л (3,44-5,3 ммоль/л), аспартатаминотрасфераза — 76 МЕ/л (5-34 МЕ/л), аланинаминотрансфераза — 43 МЕ/л (0-32 МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидаза — 180 МЕ/л (9-39 МЕ/л), лактатдегидрогеназа — 728 МЕ/л (225-450 МЕ/л), креатинфосфокиназа — 64 МЕ/л (33-211 МЕ/л), билирубин общий — 15,1 мкмоль/л (1,7-20,5 мкмоль/л), мочевина — 5,2 ммоль/л (2,5-8,33 ммоль/л), креатинин — 66 мкмоль/л (53-88 мкмоль/л), альфа-амилаза — 96 МЕ/л (0-220 МЕ/л), глюкоза — 6,1 ммоль/л (3,8-6,1 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 135 МЕ/л (64-306 МЕ/л).

При УЗИ органов гепатобилиарной системы выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, конкременты желчного пузыря. При КТ головного мозга патологических изменений не получено. По данным эхокардиографии — локальная и глобальная систолическая сократительная функция миокарда сохранена, гипертрофия левого желудочка. При обзорной рентгенографии брюшной полости — умеренный пневматоз толстой кишки, при пассаже бариевой взвеси по тонкой кишке изменений не выявлено.

Проводился дифференциальный диагноз с лимфомой тонкой кишки, болезнью Крона, неврологической патологией (инсультом, миастенией, синдромом Гийена-Барре, очаговой патологией центральной нервной системы (ЦНС)). Учитывая неспецифическую клиническую картину, полисистемность поражения, был заподозрен ПГПТ.

В сыворотке крови обнаружено повышение уровней ПТГ до 300,4 пг/мл (15-65 пг/мл) и кальция — до 3,57 ммоль/л (1,9-2,75 ммоль/л), а также уменьшение 25-OH витамина D –до 10,71 нг/мл (30-40 нг/мл) и магния — до 0,62 ммоль/л (0,66-1,07 ммоль/л). В биохимическом анализе мочи получено снижение калия до 10,2 ммоль/л (20-80 ммоль/л), натрия — до 34 ммоль/л (40-220 ммоль/л) и повышение кальция — до 10,55 ммоль/л (2-6,4 ммоль/л). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 90 мл/мин/1,73м^2 (по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), 2011).

При УЗИ щитовидной железы выявлены узловые образования щитовидной железы: в среднем сегменте изоэхогенное образование 19х9 мм неоднородной структуры, с четким ровным контуром; в верхнем сегменте — несколько гипоэхогенных образований до 7 мм; кзади от среднего и нижнего сегментов левой доли щитовидной железы — гипоэхогенное образование 51×27×30 мм левой нижней паращитовидной железы.

Пациентка проконсультирована эндокринологом, который подтвердил наличие ПГПТ. Был сформулирован клинический диагноз «ПГПТ, висцеропатическая форма, тяжелое течение. Аденома левой нижней паращитовидной железы. Осложнения: Дефицит витамина D. Желчнокаменная болезнь. Папиллит. Микрохоледохолитиаз. Папиллосфинктеротомия, дренирование желчных протоков от 19.08.2019 г. Мочекаменная болезнь. Тяжелые водно-электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия). Сопутствующее заболевание: Нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести. Гипертоническая болезнь II стадии, 1 степени, риск высокий».

В хирургическом отделении стационара проведена аденомэктомия левой нижней паращитовидной железы. Морфологическое исследование установило образование солидно-трабекулярного строения из паратиреоцитов с эозинофильной цитоплазмой, кровоизлияниями, тонкой фиброзной капсулой (аденома паращитовидной железы).

Пациентка выписана с положительной динамикой в виде прекращения болевого синдрома и рвоты, увеличения общей активности. На момент выписки по шкале оценки усталости D-FIS — 12 баллов. Рекомендован прием витамина D, кальция (под контролем), спиронолактона; исследование лабораторных показателей в динамике; наблюдение у эндокринолога по месту жительства.

В настоящее время (на момент написания статьи) состояние пациентки удовлетворительное, ПТГ составил 82 пг/мл (15-65 пг/мл).

Обсуждение

ПГПТ часто не имеет типичной клинической картины и может имитировать различные заболевания. Однако существуют характерные изменения, которые могут натолкнуть лечащего врача на предположение о возможном диагнозе ПГПТ, сопровождающимся повышенной резорбцией костной ткани, гиперкальциемией и отложением кальция в различных органах [7].

ПТГ высвобождает кальций из основного депо, что приводит к уменьшению плотности костной ткани — паратиреоидной остеодистрофии с поражением суставов и развитием хондрокальциноза. Это может проявляться болевым синдромом различной степени выраженности и патологическими переломами. Однако, так как большинство больных ПГПТ — женщины в постменопаузе, данные изменения можно принять за постменопаузальный или возрастной остеопороз. Без дополнительного лабораторного и инструментального обследования таких пациентов могут лечить препаратами кальция, что будет дополнительно усугублять гиперкальциемию и утяжелять течение заболевания [7].

Гиперкальциемия приводит к развитию нефролитиаза и нефрокальциноза [8]. Могут выявляться одиночные камни, множественные, конкременты в обеих почках, состоящие из оксалатов или фосфатов кальция. Хирургическое удаление камней не приводит к полному выздоровлению, конкременты возникают вновь, в том числе, и в оперированной почке. Имеются данные о регрессе мочекаменной болезни после хирургического лечения ПГПТ [9, 10]. При этом развитие хронической болезни почек со сниженной клубочковой фильтрацией приводит к необратимым изменениям.

Увеличение кальция во внеклеточном пространстве вызывает трансмембранный дисбаланс ионов, нарушение формирования мембранного потенциала покоя, снижение скорости передачи нервных импульсов [7]. Это проявляется замедленным мышлением (брадифренией), быстрой утомляемостью, медленной речью, а также мышечной слабостью в результате нарушения нервно-мышечной передачи.

В последнее время активно обсуждается влияние ПГПТ на сердечно-сосудистые риски. Это может быть связано с прямым действием ПТГ и кальция. Возможно развитие различных форм аритмии. Имеются данные, что при нормализации концентрации кальция и ПТГ, другие факторы риска не всегда возвращаются к норме после паратиреоидэктомии. Считается, что артериальная гипертензия остается неизменной после паратиреоидэктомии у пациентов с манифестным ПГПТ [11].

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется практически у половины больных с ПГПТ [12]. Пациенты могут предъявлять жалобы на отсутствие аппетита, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Развитие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связано как с гиперкальциемией, так и с повышением секреции гастрина и соляной кислоты, которая возвращается к норме после удаления субстрата повышения ПТГ. Течение язвенного поражения при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной, более частыми обострениями, кровотечениями, плохо поддается терапии, в отличие от язвенной болезни, обусловленной другими факторами [12]. Также поражение слизистой оболочки ЖКТ может быть следствием гипергастринемии в рамках синдрома МЭН. Нарушается моторика ЖКТ, что приводит к тошноте, рвоте, ослаблению перистальтики желудка и кишечника, запорам, болевому абдоминальному синдрому.

Экспериментальные исследования показали, что гиперкальциемия способствует образованию камней поджелудочной железы, что вызывает обструкцию протоков и развитие рецидивирующего панкреатита. Гиперкальциемия может активировать превращение трипсиногена в трипсин [13]. Повышение концентрации кальция также приводит к образованию желчных камней, холедохолитиазу с возможным развитием механической желтухи.

В нашем клиническом случае при наличии полисистемности поражений превалировала гастроэнтерологическая и неврологическая симптоматика. Имело место развитие эрозивного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и кишечника. Выявленные изменения потребовали исключения других заболеваний (в частности, лимфомы тонкой кишки, болезни Крона), что усложнило проведение дифференциального диагноза и увеличило время диагностического поиска.

Наличие желчнокаменной болезни, признаков обострения хронического панкреатита послужило причиной неоднократных госпитализаций пациентки в хирургические отделения, что также подтверждает трудности постановки правильного диагноза.

Неврологические симптомы требовали исключения патологии центральной и периферической нервной системы.

Определенную сложность для диагностики представляет собой нормокальциемический вариант ПГПТ [14]. Причиной выявления нормального уровня кальция при ПГПТ может быть невысокая специфичность определения общего кальция в крови, гемодилюция, синдром мальабсорбции, недостаточность витамина D. Для дальнейшего исследования рекомендуется определение уровня ионизированного и альбумин-связанного кальция, как показателей, обладающих большей чувствительностью [1].

У больных с ПГПТ часто наблюдается дефицит витамина D (25(OH)D), который усугубляет проявления гиперпаратиреоза, сопровождающегося костной деструкцией, а также повышенным риском развития послеоперационной гипокальциемии (синдром «голодных костей») [14].

При проведении дифференциальной диагностики нормокальциемического варианта ПГПТ с наличием недостаточности витамина D со вторичным гиперпаратиреозом на фоне дефицита витамина D используют фармакологические пробы — пробную заместительную терапию [14]. У пациентов с ПГПТ прием витамина D приведет к развитию гиперкальциемии при повышенном уровне ПТГ, а у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом — к снижению/нормализации уровня ПТГ при нормокальциемии.

Многие исследователи считают различные формы ПГПТ проявлением различных стадий заболевания. Так динамическое наблюдение больных с нормокальциемическим вариантом продемонстрировало повышение уровня кальция выше референсных значений у 30% обследуемых через 6-24 месяцев [15].

В качестве основного скринингового, а в большинстве случаев, и единственного метода визуализации измененных паращитовидных желез является ультразвуковой метод. Однако его чувствительность составляет от 36 до 90% [16]. Результаты в значительной мере зависят от опыта специалиста, проводящего исследование, объема паращитовидных желез и размеров образования. При неприцельном исследовании врач ультразвуковой диагностики может не увидеть и не заподозрить патологию. Также метод является неинформативным при атипичной локализации паращитовидных желез. Кроме того, нижние паращитовидные железы мигрируют вместе с тимусом из 3-его жаберного кармана и могут быть эктопированы. Так, по данным J.M. Ruda с соавторами, 2005 информативность УЗИ при множественных аденомах значительно ниже, чем при солитарных, и составляет 16-30% [16].

Точная дооперационная топическая диагностика помогает оптимально спланировать последующее хирургическое вмешательство, чему способствует применение нескольких визуализирующих методов, например, УЗИ и сцинтиграфии (схема).

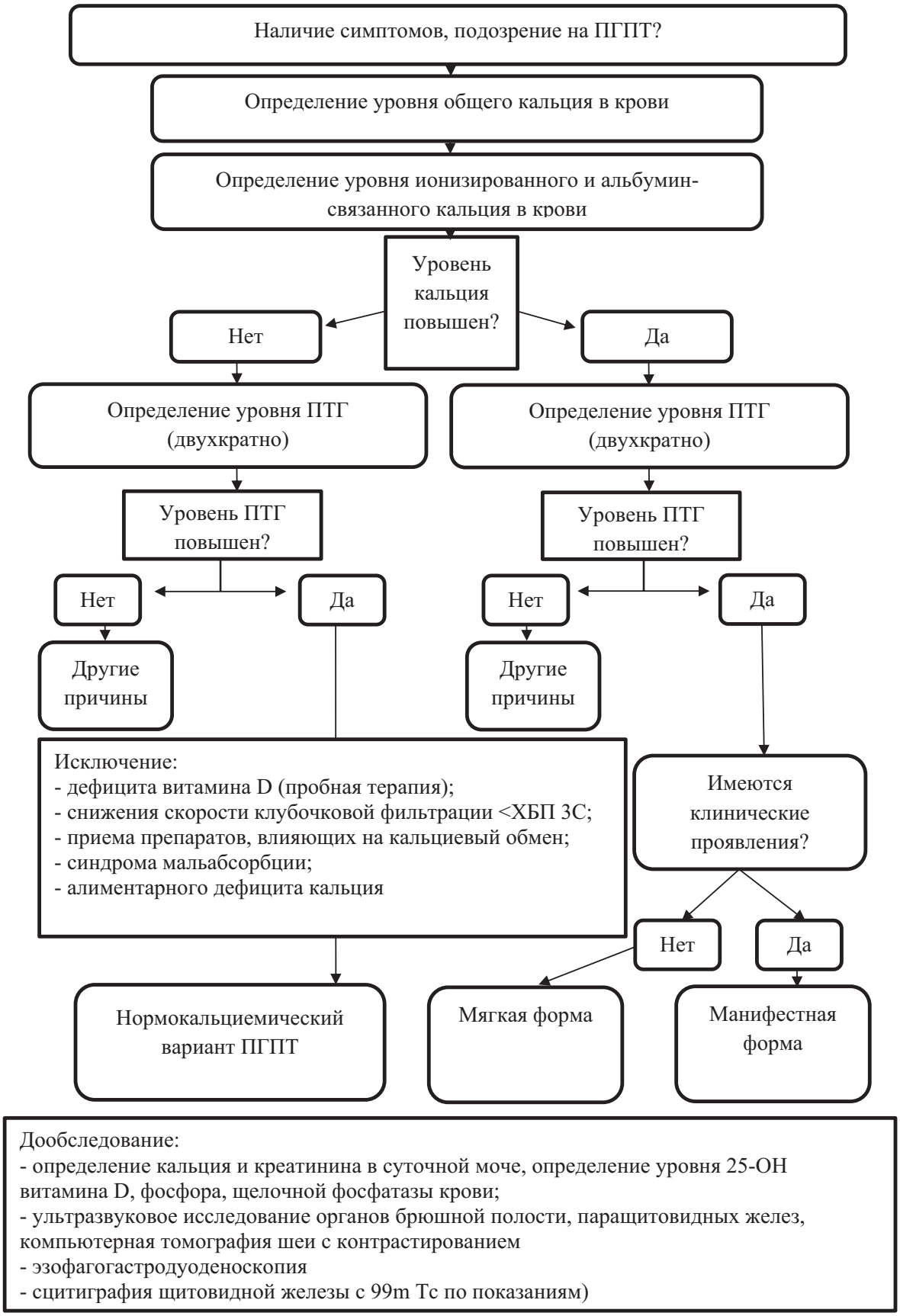
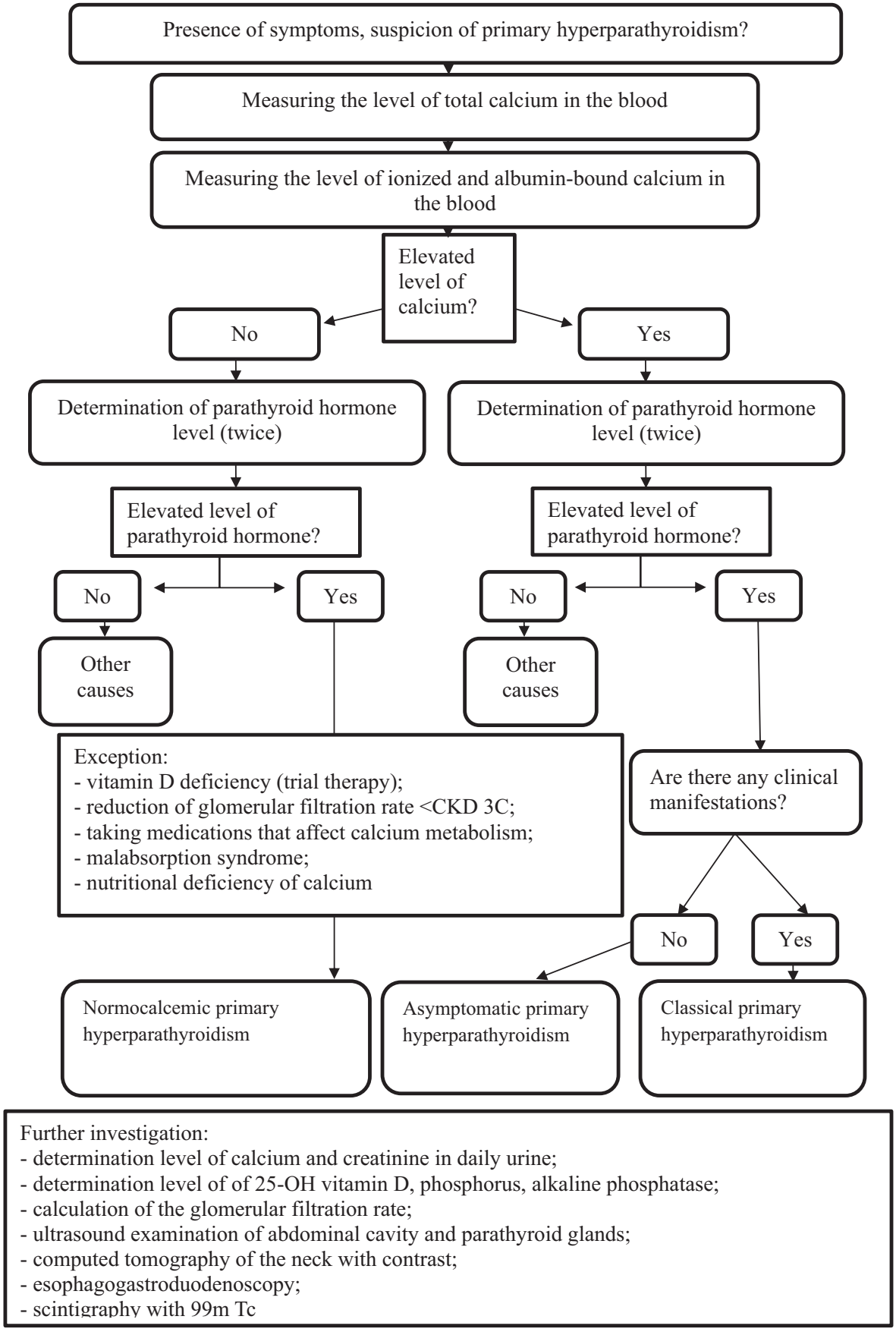


Схема. *Алгоритм диагностики первичного гиперпаратиреоза (адаптировано: Российская ассоциация эндокринологов. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2016 [1])*



Scheme. *Algorithm for the diagnosis of primary hyperparathyroidism (ad. Russian assosiation of endocrinologists. Primary heperparathyroidism. Clinical trials, 2016 [1])*

Методом выбора терапии ПГПТ является хирургическое лечение — удаление патологически измененных паращитовидных желез. Согласно консенсусу Европейского общества хирургов [17], а также российским клиническим рекомендациям [1], показаниями к хирургическому лечению являются:

- концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) выше нормы;
- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2;
- наличие висцеральных проявлений ПГПТ;
- суточная экскреция кальция более 400 мг в сутки;
- снижение минеральной плотности кости в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее -2,5 SD (standard deviation, стандартное отклонение) по Т-критерию;
- переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков;
- возраст менее 50 лет.

Рекомендуется интраоперационное определение ПТГ, как маркера эффективного хирургического лечения. Критерием эффективности лечения является снижение уровня ПТГ не менее чем на 50% от исходного значения через 10 минут после удаления аденомы околощитовидной железы [18].

Консервативное ведение пациентов с ПГПТ, которым не показано оперативное лечение (мягкие формы), включает диету с ограничением потребления кальция, назначение антирезорбтивных препаратов (бифосфонаты, деносумаб), кальцимиметиков (цинакальцет).

Выводы

В настоящее время ПГПТ — нередкое заболевание, и может встретиться в практике врача любой специальности. Многообразие различных клинических симптомов длительное время затрудняет постановку правильного диагноза. При атипичном течении гастроэнтерологических заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, эрозивно-язвенные поражения кишки) необходимо учитывать вероятность наличия патологии паращитовидных желез и дообследовать пациента согласно вышеуказанному алгоритму (схема).

Длительное течение ПГПТ приводит к стойким органическим нарушениям. Однако при своевременно установленном диагнозе и хирургическом лечении прогноз для пациента благоприятный, и значительная часть симптомов регрессирует.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.Ю. Кудашкина (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-8819-8511): описание случая, создание блок-схемы

Е.Г. Гавриленко (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1079-1902): описание случая

А.А. Якушев (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1265-5090): редактирование текста

Г.Г. Тотолян (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-9922-5845): систематизация данных обзора

Н.Н. Петренко: оценка морфологической картины биоптатов

Л.Ю. Ильченко (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6029-1864): редактирование текста

И.Г. Федоров (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1003-539X): поиск литературных источников

И.Г. Никитин (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1699-0881): утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

E.Yu. Kudashkina (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-8819-8511): describing the clinical case and creating of flowcharts

E.G. Gavrilenko (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1079-1902): describing the clinical case

A.A. Yakushev (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1265-5090): editing the paper

G.G. Totolyan (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-9922-5845): systematization of review

N.N. Petrenko: Morphological describing of biopsy

L.Yu. Ilchenko (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6029-1864): editing the paper

I.G. Fedorov (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1003-539X): search for literature

I.G. Nikitin (Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-1699-0881): design and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

1. Российская ассоциация эндокринологов. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2016. [Электронный ресурс]. URL:https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr88.pdf (дата обращения 19.07.2020.).
Russian assosiation of endocrinologists. Primary heperparathyroidism. Clinical trials. 2016. [Electronic resource]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr88.pdf (date of the application: 19.07.2020) [In Russian].
2. Melton L., Khosla S., Atkinson E. et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. An Int Med. 1997; 6(126): 433–440. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003.
3. Yu N., Donnan P., Murphy M. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clin Endocrinol. 2009; 4(71): 485-493. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
4. Silverberg S., Walker M., Bilezikian J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013; 1(16): 14-21. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005.
5. Bilezikian J., Potts J.Jr., Fuleihan G. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. Bone Miner Res. 2002; 2(17): 2–11. doi: 10.1210/jc.2002-021370.
6. Cetani F., Saponaro F., Borsari S. et al. Familial and Hereditary Forms of Primary. Front Horm Res. 2019; 51: 40-51. doi:10.1159/000491037.
7. Yamauchi M., Sugimoto T. Etiology and pathogenesis of primary hyperparathyroidism. Clin Calcium. 2017; 4(27): 507-514. doi: clica1704507514
8. Коваленко Ю.В., Толстокоров А.С., Россоловский А.Н. и др. Первичный гиперпаратиреоз: современное состояние проблемы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 4 (13): 849-853.

Kovalenko Yu.V., Tolstokorov A.S., Rossolovsky A.N. et al. Primary hyperparathyroidism: current state of the problem. Saratov medical journal. 2017; 4 (13): 849-853. [In Russian].
9. Palmieri S., Eller-Vainicher C., Cairoli E. et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 7(100): 2734-2742. doi. 10.1210/jc.2014-4548.
10. Сергийко С.В., Рогозин Д.С. Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабораторных показателей и риска камнеобразования. Эндокринная хирургия. 2017; 4(11): 191-200. doi. /10.14341/serg8800.
Sergiyko S.V., Rogozin D.S. Effectiveness of surgical treatment of primary heperperathyroidism with urolitiasis: correction of symptoms, laboratory parameters and stone-forming risk. Endocrine Surgery. 2017; 4(11): 191-200. doi. /10.14341/serg8800. [In Russian].
11. Feldstein C., Akopian M., Pietrobelli D. et al. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. Clin Exp Hypertens. 2010; 3(32): 154-158. doi: 10.3109/10641960903254471.
12. Abboud B., Daher R., Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. World J Gastroenterol. 2011; 17(36): 4063-4066. doi: 10.3748/wjg.v17.i36.4063.
13. Bai H. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2012; 8(46): 656-661. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
14. Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D: руководство для врачей. М, ГЭОТАР-Медиа. 2019; 160 с.
Dreval A.B. Osteoporisis, hyperparathyroidism and vitamin D: a guide for physicians. M, GOETAR-Media. 2019; 160 p. [In Russian].
15. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В. и др. Проблемы эндокринологии. 2012; 5(58): 16-20. doi. /10.14341/probl201258516-20.
Mokrysheva N.G. Rozhinskaia L.I., Peretokina E.V. et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. Problems of Endocrinology. 2012; 5(58): 16-20. doi. /10.14341/probl201258516-20. [In Russian].
16. Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C. Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 3(132): 359-372. doi:10.1016/j.otohns.2004.10.005.
17. Lacobone, M., Carnaille B., Palazzo F. et al. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2015; 8(400): 867–886. doi:10.1007/s00423-015-1342-7.
18. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Ким И.В. и др. Интраоперационный паратгормон, современные представления. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 3 (6): 43-48.
Dedov I.I., Kuznetsov N.S., Kim I.V. et al. Intraoperative parathyroid hormone, modern conceptions. Vestnic national medical and surgical center named after N.I. Pirogov. 2011; 3 (6): 43-48. [In Russian].

Acad Emerg Med. 2020 Aug;27(8):681-692. doi: 10.1111/acem.14053. Epub 2020 Jul 23.

Результаты применения пульсоксиметра в домашних условиях у пациентов с COVID-19, выписанных из отделения неотложной помощи, как показания к госпитализации

Novel Use of Home Pulse Oximetry Monitoring in COVID-19 Patients Discharged From the Emergency Department Identifies Need for Hospitalization.

Sonia Shah, Kaushal Majmudar, Amy Stein, Nita Gupta, Spencer Suppes, Marina Karamanis, Joseph Capannari, Sanjay Sethi, Christine Patte

Введение

Целью исследования явилась оценка уровня сатурации кислорода (SpO_2), измеряемой пациентами с исходно нетяжелой формой COVID-19, с помощью пульсоксиметрии в домашних условиях для определения показаний к госпитализации.

Методы

Набор пациентов в исследование проводился в отделениях неотложной помощи и амбулаторных центрах тестирования на COVID-19. Каждому пациенту был выдан пульсоксиметр и было предписано регистрировать уровень SpO_2 каждые 8 часов. Пациенты были проинструктированы о необходимости госпитализации в отделение неотложной помощи при уровне SpO_2<92% или при необходимости в экстренной медицинской помощи по другим причинам. Для оценки связи между госпитализацией и уровнем SpO_2<92% по результатам пульсоксиметрии в домашних условиях у пациентов с COVID-19 использовалась оценка относительного риска.

Результаты

В скрининге находились 209 пациентов с подозрением на COVID-19, из которых у 77 пациентов был выявлен положительный результат на COVID-19, эти пациенты были включены в исследование. Последующая госпитализация произошла у 22 из 77 (29%) пациентов. Снижение уровня SpO_2 <92% в состоянии покоя было связано с повышенной вероятностью госпитализации по сравнению с SpO_2 ≥92% (относительный риск=7,0, 95% доверительный интервал=3,4–14,5, p <0,0001). Уровень SpO_2 <92%, определенный при пульсоксиметрии в домашних условиях, также был связан с повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии, риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и септического шока. В нашей когорте у 50% пациентов, которые были госпитализированы, причиной госпитализации послужило только выявление низкого SpO_2 в домашних условиях без появления дополнительных симптомов. Треть (33%) не госпитализированных пациентов заявили, что они бы вернулись в отделение неотложной помощи, если бы у них не было пульсоксиметра, показания которого позволяли им осознать стабильность их состояния.

Заключение

Это исследование показало, что домашний пульсоксиметрический мониторинг позволяет определить необходимость госпитализации у пациентов с исходно нетяжелой формой COVID-19, наблюдающихся в домашних условиях. Критерием для необходимости госпитализации был уровень SpO_2 менее 92%. У половины пациентов, которые были госпитализированы с SpO_2 <92% не обнаруживалось других симптомов. Домашний мониторинг SpO_2 также снижает количество ненужных повторных госпитализаций.

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-60-66 УДК: 616.12–008.314:616.152.32–008.64: 616.61–78

Г.А. Игнатенко[1], Г.Г. Тарадин*[1,2], А.Э. Багрий[1], И.В. Ракитская[1], К.Э. Могилевская[1], В.И. Меркурьев[3], А.Л. Христуленко[1]

[1] — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина
[2] — ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина
[3] — КУ «Центральная городская клиническая больница № 1», Донецк, Украина

СЛУЧАЙ БРАДИКАРДИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛИЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ ОТДЕЛЕНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

G.A. Ignatenko[1], G.G. Taradin*[1,2], A.E. Bagry[1], I.V. Rakitskaya[1], K.E. Mogilevskaya[1], V.I. Merkuriev[3], A.L. Khristulenko[1]

[1] — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine
[2] — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine
[3] — Clinical Institution «Central City Clinical Hospital № 1», Donetsk, Ukraine

The Case of Bradycardia Occured in the Setting of Hyperkalemia in a Patient in Ambulatory Hemodialysis Department

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение развития брадикардии у 64-летней пациентки с хроническим заболеванием почек, находящейся на лечении в отделении амбулаторного гемодиализа. При регистрации электрокардиограммы была зафиксирована аритмия в виде ритма из атриовентрикулярного соединения. Характерные изменения на электрокардиограмме, наличие факторов риска, данные дополнительно собранного анамнеза позволили предположить развитие опасного состояния — гиперкалиемии. Диагноз подтвердился после определения уровня сывороточного калия. Приведенный случай иллюстрирует необходимость рассматривать вероятность гиперкалиемии у пациентов с хроническим заболеванием почек, включая находящихся на гемодиализе. При возникновении характерных клинических проявлений и изменений на электрокардиограмме необходимо как можно быстрее определить сывороточное содержание калия для своевременной и адекватной коррекции электролитного нарушения.

Ключевые слова: *брадикардия, узловой ритм, нарушения ритма сердца, гиперкалиемия, калий, факторы риска, хроническое заболевание почек, гемодиализ*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.10.2020 г.
Принята к публикации 13.01.2021 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Багрий А.Э. и др. СЛУЧАЙ БРАДИКАРДИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛИЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ ОТДЕЛЕНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ГЕМОДИАЛИЗА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 60-66. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-60-66

Abstract

The presented article contains the clinical observation of bradycardia development in 64-year-old patient with chronic kidney disease who was in ambulatory treatment at the hemodialysis department. During electrocardiogram recording an arrhythmia was detected as a junctional rhythm. The specific changes on electrocardiogram, presence of risk factors, and data of additional collection of history disease allowed purposing the development of dangerous condition —

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru
* Contacts: Gennady G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3984-8482

hyperkalemia. The diagnosis was confirmed after detection of the serum potassium level. This case illustrates the necessity to consider the possibility of hyperkalemia in patients with chronic kidney diseases including those who undergoing hemodialysis treatment. Relevant clinical manifestations and changes on the electrocardiogram require the urgent assessment of the serum potassium level for timely and adequate correction of the electrolyte disorder.

Key words: *bradycardia, junctional rhythm, cardiac arrhythmias, hyperkalemia, potassium, risk factors, chronic kidney disease, hemodialysis*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.10.2020

Accepted for publication on 13.01.2021

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Bagry A.E. et al. The Case of Bradycardia Occured in the Setting of Hyperkalemia in a Patient in Ambulatory Hemodialysis Department. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 60-66. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-60-66

АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия ,АД — артериальное давление, K^+ — калий, МК — митральный клапан, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Среди электролитных нарушений, развивающихся при хронической болезни почек (ХБП), нередко наблюдается гиперкалиемия, определяемая при сывороточной концентрации калия (K^+) больше верхней границы нормального диапазона (>5,5 ммоль/л) [1, 2]. Тяжёлая гиперкалиемия — опасное состояние, требующее неотложных вмешательств в связи со способностью вызывать жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, вплоть до остановки сердца и смерти. Электрокардиограмма (ЭКГ) — является доступным диагностическим инструментом в выявлении гиперкалиемии. Исходя из понятий клинической значимости, характер ЭКГ-изменений является более важным предиктором исхода, чем фактический уровень K^+ в крови [3].

Некоторые хронические заболевания увеличивают риск гиперкалиемии, в особенности прогрессирующая ХБП, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия (АГ) [4]. Кроме того, некоторые препараты повышают уровень сывороточного K^+, в частности ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты [5, 6]. Нерациональное употребление K^+ в пищевых продуктах с высоким его содержанием даже при отсутствии нарушения концентрации K^+ в сыворотке крови также может сопровождаться неблагоприятными сердечно-сосудистыми и почечными событиями [7]. Факторы риска развития гиперкалиемии представлены в таблице 1 [5].

Клинические проявления тяжелой гиперкалиемии, такие как артериальная гипотензия, шок, выраженная слабость до полной неспособности к движению в конечностях и остановка сердца легко могут ошибочно быть приняты за ухудшение основного заболевания [3]. В таких случаях ЭКГ-изменения помогают поставить правильный диагноз до измерения сывороточного уровня K^+ [3, 8].

Таблица 1. *Факторы риска развития гиперкалиемии**
Table 1. *Risk factors for the development of hyperkalemia**

Клинические факторы риска Clinical Risk Factors	Влияния медикаментозных препаратов Medication Exposure
Мужской пол/Male gender	Калиевые пищевые добавки/Potassium supplements
Белая раса/Caucasian	Пенициллин G/Penicillin G
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	Дигоксин/Digoxin
Сердечно-сосудистые заболевания/ Cardiovasular diseases	Нестероидные противовоспалительные препараты/ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Хроническая сердечная недостаточность/ Chronic heart failure	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II/ Angiotensin-converting enzyme inhibitors angiotensin receptor blocker
Острое повреждение почек/Acute kidney injury	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов/ Mineralocorticoids receptor antagonist
Хроническая болезнь почек/Chronic kidney disease	β-адреноблокаторы/β-adrenergic blockers
Ацидоз/Acidosis	Гепарин/Heparin
Обструкция мочевых путей/Urinary tract obstruction	Амилорид, триамтерен, триметоприм, пентамидин amiloride, triamterene, trimethoprim, pentamidine

***Примечание:** Адаптировано из J.R. Montford et al. [5]
***Note:** Adapted from J.R. Montford et al. [5]

Тяжёлая гиперкалиемия вызывает замедление скорости проведения в системе Гиса-Пуркинье, что может проявляться разнообразными нарушениями проводимости. На ЭКГ могут регистрироваться выраженная брадикардия или остановка синусового узла, с появлением замещающих узловых или идиовентрикулярных ритмов, различные нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости, вплоть до полной поперечной блокады [3, 9, 10]. Об одном из таких вариантов нарушений ритма, развившегося у пациентки с ХБП, свидетельствует и наше наблюдение.

Клинический случай

Пациентка К., 64 года, с 2013г. находится на амбулаторном лечении в отделении гемодиализа по поводу ХБП V стадии как исход хронического мезангиопролиферативного гломерулонефрита, хронического тубулоинтерстициального нефрита, заместительная почечная терапия гемодиализом с 10.07.2013г; нефрогенная анемия; симптоматическая АГ 3 степени.

Болеет гломерулонефритом с 1976г., когда в анализах мочи впервые была выявлена протеинурия до 1 г/л, с 1985г. периодически возникали отеки на ногах до уровня колен, по поводу чего обратилась в лечебное учреждение, была обследована, консультирована нефрологом. В 1985г. был выставлен диагноз хронический гломерулонефрит с сохраненной функцией почек, получала лечение (гепарин, дипиридамол, делагил, аскорутин).

В 1990г. выполнена пункционная биопсия почки. Заключение: хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит с умеренным тубуло-интерстициальным компонентом, в сочетании с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом.

С 1990г. в домашних условиях регистрировалась АГ со значениями артериального давления (АД) 180-220/100-120 мм рт. ст., по поводу чего назначались антигипертензивные препараты. В то время уровни мочевины и креатинина сыворотки крови были в пределах нормальных значений.

В течение долгого периода времени — до 2011г. — больная к нефрологу не обращалась, не обследовалась, уровни креатинина, мочевины, электролитов определяла крайне редко, в доступной нам информации мы не нашли эти данные. В январе 2011г. во время плановой госпитализации была выявлена азотемия: мочевина сыворотки крови 15 ммоль/л, креатинин — 0,28 ммоль/л, СКФ 16 мл/мин/1,73м^2 (по CKD-EPI). После выписки из стационара в течение года нефролога не посещала.

Однако, со слов больной, её состояние начало ухудшаться: в январе 2012г. появились и начали нарастать тошнота, рвота, выраженная слабость, одышка в покое, АГ не поддавалась самостоятельной коррекции (препараты не помнит). При обследовании (05.03.2012г.) выявлены уровни мочевины 36,0 ммоль/л и креатинина 1,02 ммоль/л, СКФ 3 мл/мин/1,73м^2 (по CKD-EPI), K^+ — 4,6 ммоль/л. В мае 2012г. по жизненным показаниям была начата заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа, на фоне чего состояние значительно улучшилось: уменьшились тошнота, слабость, одышка, снизилось АД до 140/80 мм рт.ст., уровни мочевины (до 25 ммоль/л) и креатинина (до 0,6 ммоль/л). Уровень K^+ при плановых тестах варьировал в пределах 3,1-5,4 ммоль/л. По данным карты отделения гемодиализа, ранее эпизодов клинически выраженной гиперкалиемии у пациентки не наблюдалось.

Дополнительные обследования во время посещения отделения гемодиализа:

24.07.2020 г.: по данным эхокардиографии выявлены дополнительные поперечные трабекулы левого желудочка (в области верхушки), гипертрофия миокарда левого желудочка (масса миокарда левого желудочка — 257,68 г, индекс массы миокарда левого желудочка — 154,3 г/м^2), отмечены умеренное расширение полости левого предсердия (диаметр левого предсердия — 4,8 см), удовлетворительная сократимость миокарда (сократимость 36%, фракция выброса по Teichholz 64,6%). Давление в легочной артерии составило 24 мм рт.ст. Также обнаружена умеренная недостаточность митрального клапана (МК) (уплотнение створок МК с участками фиброза, кальциноз (1-2 степени) задней створки МК, некоторое ограничение подвижности створок МК). Данных в пользу нарушения локальной сократимости не выявлено.

28.07.2020 г.: при суточном мониторировании ЭКГ на фоне синусового ритма выявлены следующие его нарушения: одиночная наджелудочковая экстрасистолия — 175 в сутки; групповая (3-4 комплекса) наджелудочковая экстрасистолия — 4 в сутки; одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия — 3 в сутки. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) днем — 82 сокр./мин., минимальная 57 сокр./мин., максимальная 132 сокр./мин.; средняя во время ночного сна — 60 сокр./мин., минимальная 51 сокр./мин., максимальная 82 сокр./мин. Диагностически значимых изменений процессов реполяризации в ходе исследования не выявлено.

Данные лабораторных исследований (табл. 2) 18.08.2020г.

В последнее посещение больной отделения гемодиализа, когда был выявлен уровень K^+ 5,4 ммоль/л, ЭКГ не регистрировалась.

Регулярно по поводу АГ принимает моксонидин 0,2 мг 2 р/сут, карведилол 12,5 мг 2 р/сут, амлодипин 10 мг/сут.

25.08.2020г. пациентка перед поездкой на очередной сеанс гемодиализа почувствовала себя плохо: беспокоили выраженная слабость, сонливость, головокружение, нарастала тошнота, однократно была рвота желудочным содержимым. Однако больная отправилась на процедуру гемодиализа. По пути в отделение гемодиализа повысилось АД до 160/100 мм рт. ст., больная приняла комбинированную таблетку, содержащую каптоприл 50 мг и гидрохлоротиазид 25 мг.

В отделении гемодиализа при подключении к аппарату в 08:10 на мониторе зафиксирована брадикардия с ЧСС 30-32 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст. Оказана помощь (08:15): атропин 2 мг в/в, мезатон 10 мг в/в — без существенного эффекта. На ЭКГ (08:15): ритм из

АВ-соединения с одновременным возбуждением предсердий и желудочков, ЧСС 44 сокр./мин, низкий вольтаж ЭКГ в стандартных и усиленных отведениях с максимальной амплитудой зубца R в отведении I 4 мм. Регистрируются высокие заостренные симметричные положительные зубцы T в отведениях V_2-V_4, QRS — 0,11", QT (абс.) — 0,58", QT (корр.) — 0,49" (рис. 1).

В 08:30 проведен совместный осмотр врачами отделения гемодиализа и сотрудником кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка.

Таблица 2. *Данные лабораторных исследований*
Table 2. *Results of laboratory tests*

Показатель/ Parameter	Данные на 18.08.2020 г./ Results on 18.08.2020	Единицы измерения/ Units	Норма*/ Normal range*
Эритроциты/Red blood cells	3,15	10^{12}/л / 10^{12}/L	3,70-4,70
Гемоглобин/Hemoglobin	95	г/л / g/L	115-145
Цветовой показатель/Cell-color ratio	0,9	–	0,85-1,05
Лейкоциты/White blood cells	3,3	10^9/л / 10^9/L	4,00-10,00
Тромбоциты/Platelets	166	10^9/л / 10^9/L	170,00-400,00
СОЭ/ESR	24	мм/час / mm/h	3,00-20,00
Палочкоядерные нейтрофилы/Band neutrophils	3	%	1,00-6,00
Сегментоядерные нейтрофилы/Segmented neutrophils	56	%	47,00-72,00
Эозинофилы/Eosinophils	1	%	1,00-5,00
Моноциты/Monocytes	5	%	3,00-12,00
Лимфоциты/Lymphocytes	35	%	19,00-37,00
Кальций общий/Calcium	2,09	ммоль/л / mmol/L	2,20-2,55
Фосфор неорганический/Inorganic phosphorus	2,06	ммоль/л / mmol/L	0,81-1,45
Железо сыворотки/Serum iron	19,2	мкмоль/л / µmol/L	10,70-32,20
Кальций ионизированный/Ionized calcium	1,06	ммоль/л / µmol/L	1,10-1,30
K^+	5,4	ммоль/л / mmol/L	3,50-5,50
Общий белок/Total blood protein	77	г/л / g/L	64,00-83,00
Мочевина/Blood urea	20,1	ммоль/л / mmol/L	3,50-7,20
Креатинин/Creatinine	0,779	ммоль/л / mmol/L	0,044-0,08
Глюкоза/Blood glucose	5,3	ммоль/л / mmol/L	4,10-6,10
Билирубин общий/Total bilirubin	12,1	мкмоль/л / µmol/L	5,00-21,00
Билирубин непрямой/Indirect bilirubin	12,1	мкмоль/л / µmol/L	расчетный показатель calculated unit
Аланинаминотрансфераза/Alanine aminotransferase	34	Ед./л / U/L	7-56
Аспартатаминотрансфераза/Aspartate aminotransferase	18	Ед./л / U/L	5-40

***Примечание:** нормальные значения приведены в соответствии с референтными значениями лаборатории, в которой определялись клинические и биохимические параметры больной. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; K^+ — калий
***Note:** normal values are given in accordance with the reference values of the laboratory in which the clinical and biochemical parameters of this patient were determined. ESR — erythrocyte sedimentation rate; K^+ — potassium

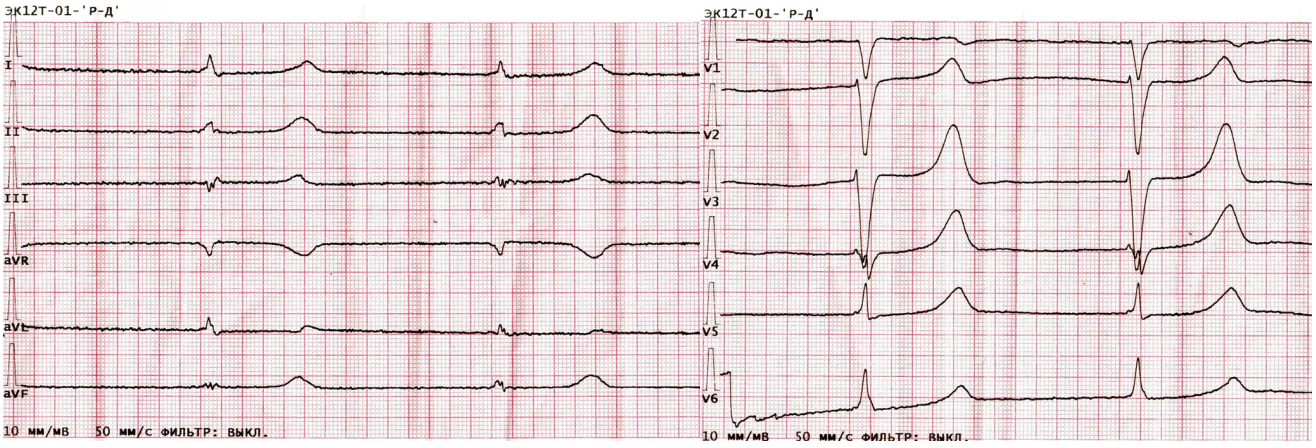


Рисунок 1. *Электрокардиограмма больной, зарегистрированная во время эпизода брадикардии, ЧСС 44 сокр./мин.*
Figure 1. *Patient's electrocardiogram recorded during an episode of bradycardia, heart rate 44 beats/min.*

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. В сознании, контакт с больной ограничен, глаза прикрыты, заторможена. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, бледные. Перкуторно над легкими симметрично ясный легочный звук, аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов и крепитации нет, частота дыхательных движений 18 в мин. Деятельность сердца ритмичная, тоны глухие, акцент II тона над аортой, систолический шум на верхушке. ЧСС 32-40 уд/мин (данные кардиомонитора в течение всего периода осмотра), АД 120/90 мм рт.ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, отрезки кишечника обычных свойств. Пастозность голеней.

При беседе с больной выяснилось, что накануне употребляла в пищу арбуз, салат из помидоров с зеленью (петрушкой).

На основании жалоб (выраженная слабость, сонливость, тошнота, рвота), анамнеза (нарушение соблюдения низкокалиевой диеты), специфичных данных ЭКГ-исследования (впервые выявленный узловой ритм, высокие остроконечные симметричные зубцы T в отведениях V_2-V_4, удлинение интервала QT), было высказано предположение о гиперкалиемии.

Анализ крови на K^+ (экземпляр крови был взят в срочном порядке в 08:15, результат получен в 08:35) — 7,2 ммоль/л.

Принято решение продолжить процедуру гемодиализа. Начато лечение: глюконат кальция 10% 30 мл в/в, метоклопрамид 2 мл в/м, фуросемид 20 мг в/в, глюкоза 20 % 30 мл в/в. Пациентка была оставлена под наблюдением врачей отделения, были подключены необходимые ресурсы для проведения сердечно-легочной реанимации в случае необходимости.

Проводился бикарбонатный гемодиализ продолжительностью 3 часа. Состав диализной жидкости: Na^+ — 136 ммоль/л, HCO_3^- — 34 ммоль/л; температура диализата составляла 37,5°C. Скорость кровотока составляла 150 мл/мин, скорость потока диализата — 300 мл/мин.

На 75-й минуте процедуры гемодиализа брадикардия разрешилась по данным монитора. Продолжительность сеанса гемодиализа составила 3 часа. Состояние расценивалось как удовлетворительное.

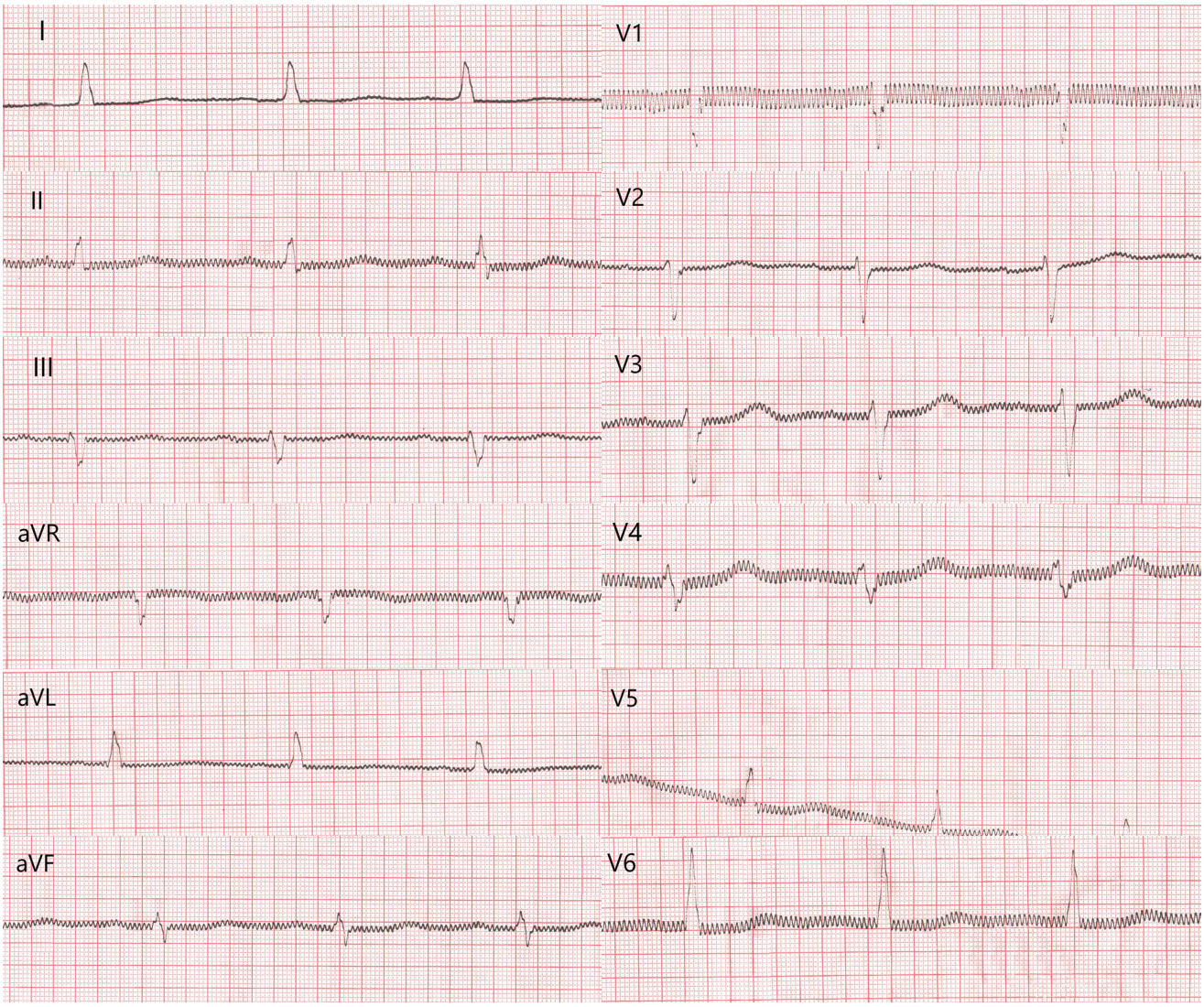


Рисунок 2. *Электрокардиограмма больной, зарегистрированная после оказания помощи (09:30), ЧСС 73 сокр./мин.*
Figure 2. *The patient's electrocardiogram recorded after urgent medical care provided (02:00 p.m.), heart rate 73 beats/min.*

В 09:30 часов была повторно зарегистрирована ЭКГ, на которой отмечена положительная динамика: восстановился синусовый ритм, регулярный с ЧСС 75 сокр./мин, увеличился вольтаж зубцов желудочкового комплекса QRS до 8 мм, длительность QRS — 0,08", нормализовался интервал QT: QT (абс.) — 0,40", QT (корр.) — 0,44", интервал PQ — 0,22" (рис. 2).

Повторный анализ крови на K^+ (ответ получен в 10:00) — 5,8 ммоль/л. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. В 14:00 25.08.2020г. была отправлена домой с рекомендациями соблюдать низкокалиевую диету и принимать полистиренсульфонат натрия 15 г 3 р/сут.

27.08.2020г. уровень сывороточного K^+ — 5,2 ммоль/л.

Обсуждение и заключение

Представленный случай на наш взгляд интересен тем, что гиперкалиемия манифестировала развитием брадикардии, выявленной на мониторе ЭКГ во время сеанса гемодиализа, и была обусловлена узловым ритмом. Для уточнения причины обнаруженной аритмии собран более детальный анамнез и определён сывороточный уровень K^+, что позволило диагностировать жизнеугрожающее состояние — гиперкалиемию.

K^+ является ключевым элементом в поддержании электрического потенциала клеточной мембраны. На ЭКГ ранними проявлениями гиперкалиемии являются «остроконечные» зубцы T, более заметные в прекордиальных отведениях (V_2-V_4) [5], что и наблюдалось у нашей больной. В случаях значительного нарастания концентрации K^+ происходит задержка проведения в АВ-узле и системе Гиса-Пуркинье за счет укорочения потенциала действия и удлинения 4 фазы диастолической деполяризации. На ЭКГ это проявляется удлинением интервала PQ, уменьшением амплитуды и расширением зубца P, а также увеличением длительности комплекса QRS [5]. В нашем случае ширина комплекса QRS составила 0,11".

Кроме этого, при гиперкалиемии возможны изменения сегмента ST и положения электрической оси сердца, возникновение нового или усугубление эпизода нарушения проводимости, развитие фибрилляции предсердий, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии. Следует отметить, что имеется множество сообщений о нормальной или близкой к нормальной ЭКГ-картине у пациентов с тяжёлой гиперкалиемией [11-13]. У наблюдавшейся больной удалось зафиксировать узловой ритм с характерной для него брадикардией (ЧСС 30-44 сокр./мин).

Распространенность гиперкалиемии среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности составляет 5-10% [14]. Почки играют ключевую роль в поддержании калиевого гомеостаза. В норме 80-90% отфильтрованного K^+ реабсорбируется в проксимальных канальцах и петле Генле, при этом общая экскреция K^+ с мочой определяется, главным образом, его секрецией в просвет дистальных канальцев нефронов. Почки обладают способностью увеличивать выведение K^+ в условиях его избытка [15]. По этой причине у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и существенно сниженной скоростью клубочковой фильтрации имеется острое и/или хроническое нарушение экскреции K^+ с постоянным риском развития гиперкалиемии [16]. У таких больных отмечается более высокий риск неблагоприятных эффектов гиперкалиемии, общей смертности, а также смертности от сердечно-сосудистых причин [13, 17].

По результатам систематического обзора литературы E. Palaka et al. [4], охватившего 67 исследований, главными факторами риска гиперкалиемии были ХБП или ухудшение функции почек. На рисунке 3 показаны наиболее распространенные факторы риска гиперкалиемии по данным систематического обзоре [4].

Пациенты, получающие диализ по поводу терминальной почечной недостаточности, заслуживают особого внимания, потому что риск гиперкалиемии могут увеличивать, кроме основной патологии почек, также различные параметры диализной терапии, сопутствующий приём лекарственных препаратов и диетические особенности [12, 18].

Таким образом, приведенный нами случай демонстрирует развитие гиперкалиемии у больной с ХБП, находящейся на гемодиализе. Учитывая высокую частоту и выраженность нарушений ритма и проводимости, обусловленных повышенным содержанием сывороточного K^+, врачам, наблюдающим больных с факторами риска гиперкалиемии, необходимо уделять особое

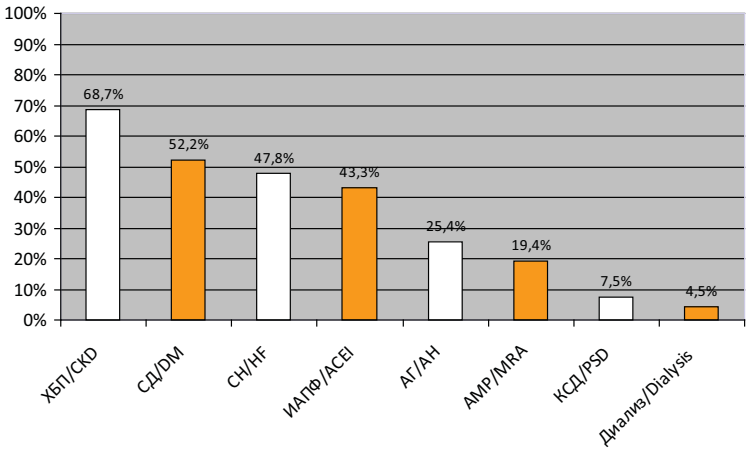


Рисунок 3. *Наиболее распространенные факторы риска гиперкалиемии*

Figure 3. *The most common risk factors for hyperkalemia*

Примечания: ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; СН — сердечная недостаточность; ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АГ — артериальная гипертензия; АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; КСД — калийсберегающие диуретики. Адаптировано из E. Palaka et al. [4]

Notes: CKD — chronic kidney disease; DM — diabetes mellitus; HF — heart failure; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors; AH — arterial hypertension; MRA — mineralocorticoid receptor antagonist; PSD — potassium sparing diuretics. Adapted from E. Palaka et al. [4]

внимание диетическим рекомендациям, тщательному выбору и дозировке используемых препаратов. При появлении нарушений ритма, включая брадикардию, следует помнить, что ЭКГ-изменения у таких пациентов могут быть единственными проявлениями гиперкалиемии, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике выявленных изменений на ЭКГ и для оказания адекватной медицинской помощи.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Игнатенко Г.А. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3611-1186): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта

Тарадин Г.Г. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3984-8482): написание введения, обзорной части, окончательное редактирование рукописи

Багрий А.Э. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0295-3724): создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Ракитская И.В. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2694-6614): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части и заключения рукописи, редактирование рукописи

Могилевская К.Э.: сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных больной

Меркурьев В.И.: написание анамнеза, клинических данных и результатов исследований; описание пребывания больной в отделении гемодиализа

Христуленко А.Л. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9954-4715): написание обсуждения и заключения

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Ignatenko G.A. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3611-1186): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version

Taradin G.G. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3984-8482): writing of the introduction, the review part, final editing of the manuscript

Bagry A.E. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0295-3724): creating the article design, editing a manuscript

Rakitskaya I.V. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2694-6614): collection and analysis of literature data, writing the review and conclusion of the manuscript, editing of the manuscript

Mogilevskaya K.E. — collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of the patient; investigation results

Merkuriev V.I. — writing of the history disease, clinical data and research results; description of staying of the patient in the hemodialysis department

Khristulenko A.L. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9954-4715): writing of discussion and conclusion

Список литературы/ References:

1. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and acid-base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. Blood Purif. 2017; 43(1-3): 179-188. doi: 10.1159/000452725.
2. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010 Oct; 81(10): 1400-1433. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.015.
3. Littmann L, Gibbs MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia. J Electrocardiol. Sep-Oct 2018; 51(5): 814-817. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.06.018.
4. Palaka E, Grandy S, Darlington O, et al. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. Int J Clin Pract. 2020 Jan; 74(1): e13421. doi: 10.1111/ijcp.13421.
5. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? J Am Soc Nephrol. 2017 Nov; 28(11): 3155-3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
6. Дядык А.И., Тарадин Г.Г., Сулиман Ю.В. и др. Диуретики при хронической болезни почек. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20
Dyadyk A.I., Taradin G.G., Suliman Yu.V. i dr. Diuretics in chronic kidney disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 10-20. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20 [In Russian].
7. Rodan AR. Potassium: friend or foe? Pediatr Nephrol. 2017 Jul; 32(7): 1109-1121. doi: 10.1007/s00467-016-3411-8.
8. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? West J Emerg Med. 2017 Aug; 18(5): 963-971. doi: 10.5811/westjem.2017.6.33033
9. Goldberger's clinical electrocardiography: a simplified approach / Ary L. Goldberger, Zachary D. Goldberger, Alexei Shvilkin.– 8th ed. 2013. — p. 92-100.
10. Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Карапыш В.А. и др. Атриовентрикулярные блокады: прошлое и настоящее. Аритмологія 2014; 10(2): 26-35.
Vatutin N.T., Shevelek A.N., Karapysh V.A. et al. Atrioventricular block: the past and the present. Aritmologiya = Arrhythmology. 2014;10(2);26-35. [In Russian].
11. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar; 3(2): 324-330. doi: 10.2215/CJN.04611007.
12. Rhee CM. Serum potassium and the long interdialytic interval: minding the Gap. Am J Kidney Dis. 2017 Jul; 70(1): 4-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.04.007.
13. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. — 9-е изд., испр. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017; с. 535-543.
Orlov V.N. Manual of electrocardiography. — 9-th. ed. — M: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» Ltd. 2017; p. 535-543. [In Russian].
14. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 May; 5(5): 762-769. doi: 10.2215/CJN.05850809.
15. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2019 Dec 1; 34(Suppl 3): iii2-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfz206.
16. Seliger SL. Hyperkalemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2019 Dec 1; 34(Suppl 3): iii12-iii18. doi: 10.1093/ndt/gfz231.
17. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, et al. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care. 2019 Feb 28; 9(1): 32. doi: 10.1186/s13613-019-0509-8.
18. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020 Jan; 97(1): 42-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018.

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-67-71 УДК 616-006-06:[616.13-002:616.831-006.484]

А.В. Ягода[1], А.В. Рыбас*[1], Е.Н. Данилова[2], Ю.В. Громова[2]

[1] — Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия
[2] — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С АСТРОЦИТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

A.V. Yagoda[1], A.V. Rybas*[1], E.N. Danilova[2], Yu.V. Gromova[2]

[1] — Department of Hospital Therapy of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
[2] — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Astrocytoma of the Brain

Резюме

Представлено клиническое наблюдение паранеопластического васкулита на фоне астроцитомы головного мозга. Паранеопластический васкулит — редкая разновидность паранеопластического синдрома, частота его выявления у онкологических больных составляет 0,01-5%, причем в 70% случаев манифестация васкулита наблюдается задолго до клинических проявлений первичной опухоли. Васкулитом, как правило, сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли, такие как рак молочной и предстательной желез. Васкулит развивается на фоне рака желудка, легкого, аденокарциномы почек, эпителиомы, саркомы, холангиокарциномы, других солидных опухолей, множественной миеломы, неходжскинской лимфомы. Из нозологических форм паранеопластических васкулитов (васкулопатий) указываются узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, неспецифический аортоартериит, синдром идиопатической легочной гипертензии, тромбоваскулиты, протекающие под масками болезни Винивартера-Бюргера, синдрома Мошковиц, а также аллергический геморрагический васкулит, кожный васкулит, системный некротизирующий васкулит с повышением титра антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA). В описанном наблюдении пациентка страдала паранеопластичеким васкулитом, морфологически напоминающим узелковый полиартериит, с развитием вторичного амилоидоза сосудов, тканей, вторичной артериальной гипертензии. Прогрессирование сосудистого процесса привело к поражению артерий мозга и сердца, к развитию ишемического инсульта и гемодинамически значимому стенозу коронарных артерий, развитию острого (повторного) инфаркта миокарда, осложнённого острой сердечной недостаточностью, послужившими причиной смерти. Клиническая значимость наблюдения заключается в описании не представленного в научной литературе паранеопластического васкулита, развившегося на фоне астроцитомы головного мозга с формированием вторичного амилоидоза.

Ключевые слова: *паранеопластический васкулит, паранеопластический синдром, астроцитома, острый инфаркт миокарда*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.11.2020 г.
Принята к публикации 10.12.2020 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Рыбас А.В., Данилова Е.Н. и др. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С АСТРОЦИТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 67-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-67-71

Abstract

Clinical case of paraneoplastic vasculitis associated a brain tumor was presented. Paraneoplastic vasculitis is a rare type of paraneoplastic syndrome. The frequency of detection of paraneoplastic vasculitis in cancer patients is 0.01-5%. In 70% of cases, the manifestation of vasculitis is observed long before the clinical manifestations of the tumor. Most studies report so-called leukocytoclastic vasculitis (allergic) or allergic angiitis. Vasculitis is

*Контакты: Анна Викторовна Рыбас, e-mail: rybasdoc@mail.ru
*Contacts: Anna V. Rybas, e-mail: rybasdoc@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5360-0913

usually accompanied by slowly progressing tumors such as breast and prostate cancer. It also develops with of stomach cancer, lung cancer, kidney adenocarcinoma, epithelioma, sarcoma, cholangiocarcinoma, other solid tumors, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma. The nosological forms of paraneoplastic vasculitis include called polyarteritis nodosa, hemorrhagic vasculitis, Wegener's granulomatosis, non-specific aortoarteritis, idiopathic pulmonary hypertension syndrome, thrombovasculitis, allergic hemorrhagic vasculitis, cutaneous vasculitis, systemic necrotizing vasculitis with increased ANCA titer. The patient suffered from paraneoplastic vasculitis with the development of amyloidosis of vascular tissues and arterial hypertension. The progression of the vascular process led to damage of the arteries of the brain and heart, the development of ischemic stroke and hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries, the development of acute myocardial infarction complicated by acute heart failure, which caused death. The clinical significance of the case lies in the fact that paraneoplastic vasculitis, which was developed due to a brain astrocytoma with the formation of amyloidosis was firstly described.

Key words: *paraneoplastic vasculitis, astrocytoma, acute myocardial infarction*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.11.2020

Accepted for publication on 10.12.2020

For citation: Yagoda A.V., Rybas A.V., Danilova E.N. et al. Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Astrocytoma of the Brain. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 67-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-67-71

ПВ — паранеопластический васкулит, МР — магнитно-резонансная, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Проблема паранеопластических васкулитов (ПВ) и васкулопатий является одной из наиболее сложных в клинике внутренних болезней. Паранеопластическое поражение сосудов по типу васкулита — достаточно редкое явление. Частота выявления ПВ у онкологических больных составляет, по разным данным, 0,01-5%, причем в 70% случаев манифестация васкулита наблюдается задолго до клинических проявлений первичной опухоли, что должно учитываться при составлении плана обследования больного с «нетипичным» течением сосудистого процесса.

В большинстве исследований сообщается о так называемом лейкоцитокластическом васкулите (гиперсенситивный, аллергический васкулит или аллергический ангиит), часто наблюдаемом при вторичных формах поражения, в том числе опухолях — волосатоклеточном лейкозе, неходжкинской лимфоме, лимфогранулематозе, миеломе [1, 2].

Васкулитом, как правило, сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли, такие как рак молочной и предстательной желез. ПВ также может развиваться на фоне рака желудка, легкого, аденокарциномы почек, эпителиомы, саркомы, а также холангиокарциномы, других солидных опухолей, множественной миеломы, неходжскинской лимфомы [2, 3] с преобладанием опухолей крови (гемобластозов) в этиологии ПВ [1].

Из нозологических форм паранеопластических васкулитов, васкулопатий называются узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, неспецифический аортоартериит, синдром идиопатической легочной гипертензии, тромбоваскулиты, протекающие под масками болезни Винивартера-Бюргера, синдрома Мошковиц, аллергический геморрагический васкулит, кожный васкулит, системный некротизирующий васкулит и др. Среди клинических разновидностей ПВ преобладают кожные формы в виде пурпуры, макулопапулёзной, уртикарной, петехиальной сыпи, язв со сменой элементов у одного больного как одного из критериев данной формы васкулита. Тип кожных высыпаний при этом не связан с видом опухоли или её локализацией [2-4].

В настоящее время единой теории патогенеза ПВ нет. Большинство исследователей обсуждает аутоиммунный механизм развития при участии цитокинов и молекул адгезии с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов различного калибра и последующим развитием воспаления и некроза. Определение у больных ПВ в высоком титре аутоиммунных антител (антинейтрофильных цитоплазматических, антинуклеарных, антифосфолипидных) является доказательством аутоиммунной природы ПВ [1].

Сторонники неиммунных теорий патогенеза ПВ объясняют воспаление в стенке сосуда воздействием на эндотелиальный слой медиаторов и субстанций, вырабатываемых самой опухолью [1].

Опухоль-ассоциированные васкулиты могут протекать в осложнённых формах, оказывая негативное влияние как на течение самой опухоли, так и на прогноз в целом.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 44 года, поступила в кардиологическое отделение краевой клинической больницы. Переведена экстренно для интервенционного лечения из стационара, где находилась на обследовании и лечении по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с развитием острого коронарного синдрома (сильной загрудинной боли и подъёма сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в отведениях V_2-V_5), клиники начинающегося отёка лёгких.

Из анамнеза выяснено, что первые симптомы ишемической болезни сердца (боль за грудиной) возникли за шесть лет до поступления в стационар, была диагностирована стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Около полугода назад перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт). Более 6 лет отмечает повышение артериального давления (АД) с периодическими подъёмами до 200/110 мм рт.ст. Регистрировались пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий, в связи с чем больная постоянно принимает соталол (80 мг). Семейный анамнез отягощён (инфаркт миокарда у отца).

До настоящей госпитализации при амбулаторном и стационарном обследовании больной были получены следующие результаты.

Общий анализ крови: эритроциты — $3{,}95\times10^{12}$/л, гемоглобин — 118 г/л, гематокрит — 35,9%, лейкоциты — $6{,}1\times10^{9}$/ л (сегментоядерные нейтрофилы — 58%, палочкоядерные нейтрофилы — 3%, лимфоциты — 28%, моноциты — 9%, эозинофилы — 2%), тромбоциты 183×10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 22 мм/ч. В общем анализе мочи: белок 193 — мг/дл, лейкоциты — 15-20 в поле зрения. Липидограмма: общий холестерин — 5,21 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,71 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 3,35 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 1,20 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) — 2,0. В биохимическом анализе крови: электролиты в пределах нормы. аспартатаминотрасфераза — 13 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 11 Ед/л, лактатдегидрогеназа — 255 Ед/л, С-реактивный белок — 4,8 мг/л, креатинин 113 мкмоль/л, мочевина — 8,9 ммоль/л. Общий белок, билирубин, глюкоза крови — не изменены. Тропонин Т — 0,08 нг/мл, миоглобин — 54,72 нг/мл, креатинфосфокиназа МВ — 2,7 нг/мл. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV) не обнаружены. Коагулограмма без отклонений от нормы. Обращает внимание высокий уровень мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) — свыше 9000 пг/мл.

Магнитно-резонансная (МР) томография. Признаки ишемического инсульта в зоне кровоснабжения правой средней мозговой артерии. При исследовании в динамике — МР-признаки ликворной постинсультной кисты в правой лобной доле.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Структурных изменений, гемодинамически значимых нарушений кровотока по сонным артериям на экстракраниальном уровне не выявлено. Деформация хода третьего сегмента обеих позвоночных артерий с мультифокальным компенсированным стенозом до 40%. Гипоплазия правой позвоночной артерии. Асимметрия кровотока по позвоночным артериям 30-40% за счёт относительного снижения справа.

Консультация нейроофтальмолога: ангиопатия сетчаток обоих глаз.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 90 в 1 минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца. Рубцовые изменения передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка — ЛЖ (QS V_1-V_3, qV_4), признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с гемодинамической перегрузкой.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 69 до 123 (средняя 81, днем — 92, ночью — 74) в минуту, одиночные желудочковые экстрасистолы — ЖЭ (495), парная ЖЭ (6), желудочковая экстрасистолия 5 градации (Lown), короткие неустойчивые пароксизмы (2) желудочковой тахикардии (длительность до 10 секунд), синдром удлинённого интервала QT, преходящая АВ-блокада 1 степени. При увеличении ЧСС эпизодически наблюдалась косонисходящая депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF, V_5-V_6, сопровождающаяся субъективными ощущениями (боль в сердце, недомогание, сердцебиение) общей продолжительностью 10 минут 24 секунды.

Эхокардиография с цветным картированием: левый желудочек — конечный диастолический размер (КДР) 4,8 см; конечный систолический размер (КСР) 3,3 см; задняя стенка ЛЖ в диастолу (ЗСМЛЖд) 1,1 см; межжелудочковая перегородка в диастолу (МЖПд) 1,3 см, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) — 138 г/м^2, концентрическая гипертрофия, фракция выброса 60% (Тейхольц). Систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст. (норма до 30 мм рт. ст.). Нарушений подвижности миокарда убедительно не выявлено. Сепарации листков перикарда нет. Дилатация полостей обоих предсердий, краевое утолщение и фиброз створок митрального и аортального клапанов, митральная и трикуспидальная регургитация 1-2 степени, дисфункция клапана легочной артерии. Дополнительная хорда в полости левого желудочка.

Эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастрит.

Рентгенография органов грудной полости: граница сердца расширена влево.

При поступлении в региональный сосудистый центр общее состояние больной тяжелое, кожные покровы бледные, акроцианоз, положение — ортопноэ. При аускультации легких дыхание ослабленное везикулярное в нижних отделах, множество влажных хрипов, частота дыхательных движений — 22 в минуту. Ритм сердца синусовый с ЧСС 100 в минуту, сердечные тоны глухие. АД — 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

ЭКГ при поступлении — синусовый ритм с ЧСС 80 в минуту, очаговые изменения передне-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка в виде подъема сегмента ST.

Пациентке экстренно была выполнена коронарная ангиография, по данным которой: тип кровоснабжения правый, расположение коронарных артерий обычное. Выявлена окклюзия в средней трети передней межжелудочковой артерии. Проведена баллонная ангиопластика передней межжелудочковой артерии в средней трети баллонным катетером 2,5х25 мм,

кровоток TIMI 2 (контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла) на всём протяжении артерии; остаточных стенозов, диссекций, экстравазатов нет.

После ангиопластики состояние пациентки внезапно ухудшилось, появились признаки дыхательной и сердечной недостаточности, развился кардиогенный шок. Была подключена вазопрессорная и инотропная поддержка, больная переведена на искусственную вентиляцию легких. По данным ЭКГ — электромеханическая диссоциация сердца. Проведенные реанимационные мероприятия эффекта не дали. Пациентка умерла через 2 часа от момента поступления в стационар.

При патологоанатомическом исследовании: миокард плотный пёстрого вида с участками желтоватого и тёмно-красного цвета — в передней и частично задне-боковой стенках на всю толщу сердечной мышцы. В устье левой коронарной артерии атеросклеротическая бляшка площадью 0,4 см, плоская. Артерии с плотноватыми, белесоватыми стенками. Полость левого желудочка увеличена. Гистологически: паренхиматозная дистрофия миокарда, очаги кардиосклероза, участки некроза сердечной мышцы трасмурального характера в макроскопически описанных областях. Сосуды сердца на всём протяжении со значительно утолщенными склерозированными стенками, с дезорганизацией всех слоёв и отложениями аморфных эозинофильных глыбчатых масс, формированием аневризм в виде узелков со значительным сужением просветов, местами до полного, с лимфоцитарной инфильтрацией — признаками периартериита. При окраске конго красным и в поляризованном свете в стенках сосудов, в строме, в эпикарде определяются отложения амилоида (рис. 1).

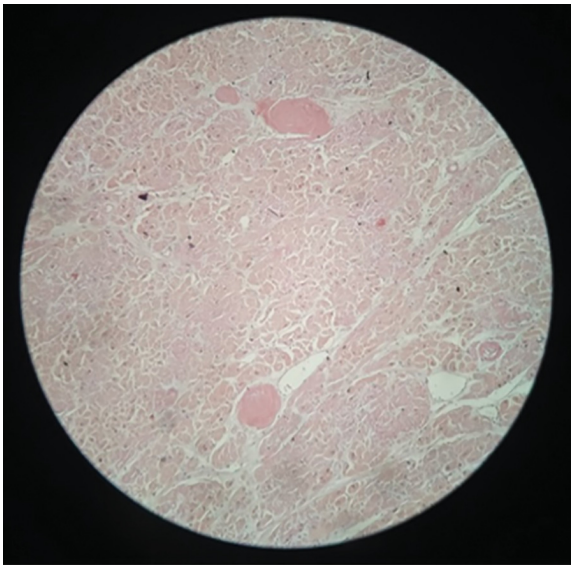


Рисунок 1. *Сердце. Амилоид в стенках сосудов. Полная облитерация просветов. Окраска конго красным, ×100*

Figure 1. *Heart. Amyloid in a vessel wall. Complete obliteration of the lumen. Congo red stain, ×100*

При исследовании лёгких, почек, надпочечников, селезёнки, матки, её придатков, поджелудочной железы, печени прослеживаются аналогичные изменения стенок артериальных сосудов (рис. 2).

На базальной поверхности мозга между мостом и ножками мозга расположено поверхностное плотное округлое образование диаметром 1 см серовато-белого цвета в мягкой мозговой оболочке, под ним проходит базиллярная артерия. При гистологическом исследовании образование представлено узловой формой диффузной астроцитомы (рис. 3).

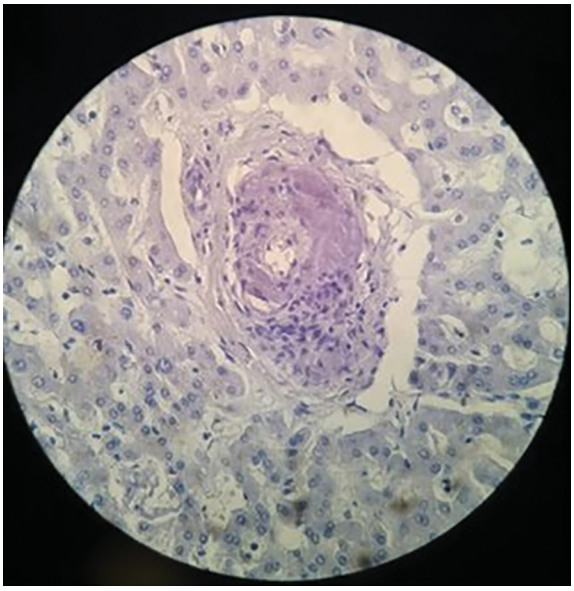


Рисунок 2. *Печень. Продуктивный периартериит. Окраска гематоксилином, ×100*

Figure 2. *Liver. Productive periarteritis. Hematoxylin stain, ×100*

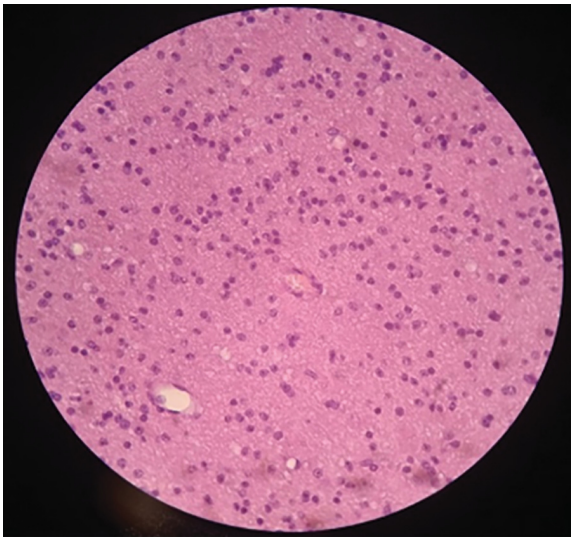


Рисунок 3. *Диффузная астроцитома. Окраска гематоксилином и эозином, ×400*

Figure 3. *Diffuse astrocytoma. Hematoxylin and eosin stain, ×400*

В теле матки обнаружены опухолевые узлы из волокнистой белой ткани диаметром 3 и 4,5 см — интерстициально-субсерозная лейомиома.

Патологоанатомический диагноз:

Основной. Паранеопластический васкулит (узелковый полиартериит) с преимущественным поражением сердца, склеротическая фаза на фоне диффузной астроцитомы моста головного мозга.

Осложнения. Острый трансмуральный инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка. Острая сердечная недостаточность: отек легких. Отек головного мозга. Симптоматическая артериальная гипертензия (гипертрофия миокарда левого желудочка 1,6 см). Вторичный амилоидоз с преимущественным поражением сосудов сердца, легких, почек, печени, селезенки. Хроническая сердечная недостаточность: застойное венозное полнокровие и фиброз внутренних органов, правосторонний гидроторакс (100 мл). Вторичная легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце: гипертрофия миокарда правого желудочка 0,6 см.

Сопутствующее заболевание — интерстициально-субсерозная лейомиома тела матки.

Обсуждение

Таким образом, у пациентки была обнаружена (случайная находка) астроцитома — глиальная опухоль злокачественного характера, которая ранее в числе новообразований, вызывающих системное поражение сосудов, не указывалась.

Сосуществование васкулита и опухоли, неспецифичность клинико-лабораторных данных, манифестация васкулита до клинических проявлений опухоли мозга, генерализованный характер поражения допускают паранеопластический характер сосудистого процесса.

Пациентка страдала паранеопластическим васкулитом с развитием вторичного амилоидоза сосудов тканей, вторичной артериальной гипертензии. Прогрессирование сосудистого процесса привело к поражению артерий мозга и сердца, к развитию ишемического инсульта и гемодинамически значимому стенозу коронарных артерий, развитию острого (повторного) инфаркта миокарда, осложнённого острой сердечной недостаточностью, послужившими причиной смерти. Несмотря на гистологическую картину, весьма напоминающую таковую при узелковом полиартериите (наличие аневризм, узелков), мы не считаем возможным использование этого термина в данном случае не только по неполному соответствию морфологических признаков, но и в связи с отсутствием клинических критериев этой формы системного васкулита.

Присутствие амилоида в тканях больной и в пораженных сосудах не противоречит концепции паранеопластического васкулита. Более того, системный амилоидоз (синдром Любарша-Пика), хоть довольно редко, но встречается как паранеопластический процесс: среди всех причин, вызывающих системный амилоидоз, на долю солидных опухолей приходится около 7% [5].

Клиническая значимость наблюдения заключается в том, что впервые описанный ПВ, развившийся на фоне астроцитомы головного мозга с формированием вторичного амилоидоза, расширяет спектр причинных новообразований такой формы васкулита и демонстрирует новые возможности его диагностики при сочетанных с амилоидозом вариантах.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны быть ответственными за все аспекты работы.

А.В. Ягода: (ORCID: 0000-0002-5727-1640): разработка концепции, анализ и интерпретация данных, проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

А.В. Рыбас: (ORCID: 0000-0001-5360-0913): анализ и интерпретация данных, разработка дизайна, оформление обзора, обоснование и написание рукописи

Е.Н. Данилова: сбор клинического материала, анализ, интерпретация данных

Ю.В. Громова: сбор и анализ гистологического материала, интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

A.V. Yagoda: (ORCID: 0000-0002-5727-1640):): development of the concept, analysis and interpretation of data, validation of content, final approval of the article for publication

A.V. Rybas: (ORCID: 0000-0001-5360-0913): analysis and interpretation of data, research concept and design, design review, study and writing of the article

E.N. Danilova: data collection and processing, analysis, data interpretation

Yu.V. Gromova: collection and analysis of histological material, data interpretation

Список литературы/ References:

1. Тимофеев И., Демидов Л. Паранеопластический васкулит у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Врач. 2010; 6: 64-67.
   Timofeev I., Demidov L. Paraneoplastic vasculitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Vrach. 2010; 6: 64-67 [In Russian].
2. Zarza L.P., Morrondo C.D, Rodríguez E.C. Paraneoplastic cutaneous vasculitis associated with lung cancer. Arch. Bronconeumol. 2015;51(7):365-366. doi: 10.1016/j.arbr.2015.04.021
3. Solans-Laque R., Bosch-Gil J.A., Perez-Bocanegra et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J. Rheumatol. 2008; 35(2):294-304. https://www.researchgate.net/publication/5762478.
4. Loricera J., Calvo-Rio V., Ortiz-Sanjuan et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population. Medicine (Baltimore). 2013; 92(6): 331-343. doi: 10.1097/MD.0000000000000009.
5. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие. Нижний Новгород; НижГМА. 2008; 112 с.
   Alekseeva O.P., Mihailova Z.D. Paraneoplastic syndromes in the clinic of internal diseases. Nizhny Novgorod. NigHMA. 2008; 112 p. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-72-75 УДК 616.5-004.1-085.37

Е.Н. Харламова, Ю.Ю. Карпенко

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

E.N. Harlamova, Ju.Ju. Karpenko

State Budgetary Educational ln-stitution of High Professional Education «Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Evaluation of the Efficiency of Treatment with Rituximab for Systemic Scleroderma (A Case Report)

Резюме

В статье описан клинический случай прогрессирующей формы системной склеродермии у мужчины 39 лет. У пациента наблюдалось острое течение и быстрое прогрессирование заболевания со значительным исходным снижением форсированной жизненной ёмкости легких; с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14 по Rodnan), мужской пол, высокая позитивность по антителам к Scl-70 (антитела к топоизомеразе I). В связи с неэффективностью стандартной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами на ранней стадии болезни был рассмотрен вариант лечения генно-инженерными препаратами (ритуксимабом). В результате проводимой терапии отмечена положительная динамика.

Ключевые слова: *системная склеродермия, ритуксимаб, неблагоприятный прогноз*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.10.2020 г.
Принята к публикации 11.11.2020 г.

Для цитирования: Харламова Е.Н., Карпенко Ю.Ю. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 72-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-72-75

Abstract

The article describes a clinical case of a progressive form of systemic scleroderma in a 39-year-old man. The patient has an acute course and rapid progression of the disease with a significant initial decrease in the forced vital capacity of the lungs, with signs of an unfavorable prognosis, such as a diffuse form, a high skin count (> 14), male sex, and high positivity for antibodies to Scl-70. In connection with the ineffectiveness of standard therapy with glucocorticoids and immunosuppressants at an early stage of the disease, the option of treatment with genetically engineered drugs (rituximab) was considered. As a result of the therapy, a positive trend was noted.

Key words: *systemic scleroderma, rituximab, poor prognosis*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.10.2020
Accepted for publication on 11.11.2020

*Контакты: Евгения Николаевна Харламова, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru
* Contacts: Evgenija N. Harlamova, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8864-7623

For citation: Harlamova E.N., Karpenko Ju.Ju. Evaluation of the Efficiency of Treatment with Rituximab for Systemic Scleroderma (A Case Report). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 72-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-72-75

АНФ — антинуклеарный фактор, ГИБТ — генно-инженерный препарат, ГК — глюкокортикоиды, ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких, РТМ — ритуксимаб, ССД — системная склеродермия

Актуальность

Системная склеродермия (ССД) — хроническое полисиндромное аутоиммунное заболевание, поражающее кожу, суставы и внутренние органы (сердце, лёгкие, почки, пищеварительный тракт), в основе которого лежат нарушения иммунной системы, микроциркуляции, воспалительные изменения, генерализованный фиброз. Поражение лёгких является весьма частым проявлением при ССД. Частота встречаемости лёгочной локализации склеродермического процесса составляет 65-80% [1]. Интерстициальное поражение лёгких (ИПЛ) при системной склеродермии характеризуется воспалением в альвеолах с избыточной пролиферацией фибробластов в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, субплеврально и в базальных отделах. ИПЛ негативно влияет на прогноз и является ведущей причиной смертности при ССД. Лечение больных с ИПЛ, ассоциированным с ССД, в настоящее время недостаточно изучено. Ряд исследований показывают эффективность применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) [2]. Значение В-клеток в патогенезе ССД известно: усиливают фиброз за счёт выработки активирующих фибробласты аутоантител, к тому же, В-клетки непосредственно могут усиливать фиброз путём прямых межклеточных контактов с фибробластами, а также через цитокины (интерлейкин-6) [3]. Согласно данным научных исследований, ритуксимаб (РТМ) может улучшить функцию лёгких и уменьшить выраженность фиброза кожи у пациентов с ССД [4].

Цель данного исследования: описание клинического случая с прогрессирующей формой системной склеродермии, рефрактерной к стандартной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного с системной склеродермией.

Мужчина, 39 лет, страдает диффузной формой системной склеродермии, с быстро прогрессирующим течением, высокой активностью, с поражением кожи (гиперпигментация, склеродактилия), сосудов (синдром Рейно верхних и нижних конечностей, некрозы ушных раковин, дигитальные язвочки), суставов (полиартрит кистей Rстадия III, периартикулярный фиброз с формированием контрактур), лёгких (базальный пневмосклероз), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода, стриктура пищевода 0,8-0,9 см), мышц (миозит в анамнезе), сердца (миокардит с нарушением ритма, пароксизмы фибрилляции предсердий, безболевая ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность 1 ст., 1 ФК), почек (протеинурия), иммунными нарушениями (антитела к топоизомеразе I (Scl-70) «+++», антинуклеарные антитела (АНФ) «+»), в сочетании с вторичным остеоартрозом коленных суставов (Rстадия I), стоп (Rстадия II). Язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения.

На момент осмотра 15.09.2020 г. предъявляет жалобы на боли в мелких суставах кистей, плотный отёк пальцев рук, нижней трети предплечий, стоп, нижней трети голеней, ограничение подвижности кистей, онемение пальцев рук, побеление и посинение кистей, образование язвочек на кончиках пальцев кистей и стоп, боли в мышцах, периодически жидкий стул.

Анамнез заболевания: считает себя больным с начала сентября 2016 г., когда появились отёчность голеностопных суставов, затем боли в суставах кистей, локтевых, коленных суставах, мышцах бёдер, побеление и посинение пальцев кистей, общая слабость, утренняя скованность в суставах около часа. При обследовании зафиксированы повышенные острофазовые показатели: С-реактивный белок — 10,73 мг/л (норма до 5 мг/л), иммунологические показатели: АНФ «+», АТ Scl-70 «+++». Наличие антител Scl-70 указывает на диффузную форму болезни, быстропрогрессирующее течение и высокий риск тяжелого ИПЛ.

Находился на лечении в ревматологическом отделении городской больницы, где проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) (метилпреднизолон 1000 мг), сосудистая терапия, иммуносупрессивная терапия (метотрексат 10 мг/нед). После проведенного лечения отмечался кратковременный эффект. С 14 по 31 августа 2017 г. в связи с прогрессированием и отсутствием эффекта от проводимой терапии, находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении областной больницы. Проведена терапия с использованием простаноидов для внутривенного применения (илопрост), ГК (преднизолон 10 мг), антагонистов кальция, пентоксифиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов с небольшой положительной динамикой. Рекомендовано приём преднизолона со снижением дозы с 10 мг/сут до 5 мг/сут, циклофосфамид 50 мг/сут, ингибитор ФДЭ5 (силденафил). В декабре 2017 г. состояние ухудшилось, усилились боли в мышцах, суставах, с необходимостью использования наркотических анальгетиков для обезболивания. Направлен на консультацию в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (г. Москва) с целью определения дальнейшей тактики лечения. Рекомендовано

назначить терапию генно-инженерным препаратом (ГИБТ) ритуксимабом в связи с неэффективностью стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами; ранней стадией (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14 по Rodnan), мужской пол, быстрое прогрессирование со значительным исходным снижением форсированной жизненной емкости легких; высокой позитивностью по антителам к Scl-70.

Рекомендовано совместное применение ритуксимаба с ГК и микофенолатом мофетилом.

Терапия ритуксимабом (500 мг) инициирована в декабре 2017г. В дальнейшем проводились инфузии РТМ (500 мг) каждые 3 месяца. Плановая инфузия в марте 2020 года была отсрочена в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по новой коронавирусной инфекции; в июне инфузия проводилась, следующая запланирована на конец сентября.

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение требовалась в ноябре 2019 года.

Постоянно принимает метилпреднизилон (8 мг/сут), микофенолата мофетил (2000 мг/сут), антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), антагонисты минералкортикоидных рецепторов, антагонисты кальция (дилтиазем), ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты по необходимости.

Анамнез жизни: наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь 12-перстной кишки (в 19-летнем возрасте), перелом костей предплечья и левой пяточной кости, сотрясение головного мозга в детстве. Аллергологический анамнез без особенностей. Туберкулёз, гепатиты В, С, ВИЧ, тиф, паратиф, сахарный диабет, псориаз, онкозаболевания отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Курение и приём алкоголя отрицает. В контакте с инфекционными больными не был. Инвалид 2 группы с 2016 г.

Объективно: Общее состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Пониженного питания (рост 182 см, вес 54 кг, индекс массы тела равен 16 кг/м^2). Кожные покровы с очагами гиперпигментации «по типу соли с перцем». Окраска видимых слизистых оболочек — обычная. Плотный отёк кистей, стоп, нижней трети голеней, нижней трети предплечий. Дигитальная язвочка на 1 пальце (обширная), заживающие — на 4 пальцах правой кисти, на 2 пальце левой кисти, на 1 пальце левой стопы. Мышцы развиты удовлетворительно, тонус нормальный. Лимфатические узлы не увеличены.

Органы дыхания: нормостеническая форма грудной клетки. Частоты дыхания 16 в минуту. Одышки при физической нагрузке нет. При аускультации: в лёгких дыхание везикулярное по всем лёгочным полям, несколько ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет.

Органы кровообращения: область сердца без видимой патологии. Верхушечный толчок в 5 межреберье по левой среднеключичной линии. Относительная тупость сердца: правая — по правому краю грудины, левая — по левой среднеключичной линии, верхняя — 3 ребро. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Ритм сердца неправильный с частотой сердечных сокращений 80 уд/мин. Артериальное давление 130/90 мм рт.ст.

Органы пищеварения: губы — цвет нормальный. Язык суховат, обложенный белым налётом. Видимой перистальтики нет. Тонус брюшных мышц нормальный. Живот мягкий, безболезненный. Печень –пальпируется по краю рёберной дуги. Селезёнка не увеличена.

Мочевыделительная система: припухлости в области почек нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул — со склонностью к разжиженному, мочеиспускание — со слов больного без особенностей.

Суставной статус: объём движений снижен в пальцах рук за счёт отёка и контрактур. Пальпация по паравертебральным точкам в пояснично-крестцовом отделе позвоночника безболезненная. Пальпация в коленных суставах умеренно болезненная.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови от 04.09.2020 г.: гемоглобин 159 г/л, эритроциты 4,4×10^{12}/л, лейкоциты 5,9×10^9/л, тромбоциты 302×10^9/л, скорость оседания эритроцитов 7 мм/ч. С-реактивный белок отрицательный.

Биохимический анализ крови от 04.09.2020 г.: глюкоза 4,80 ммоль/л, Аланинаминотрансфераза 19 ед/л, Аспартатаминонтрансфераза 19 ед/л, креатинин 79,0 мкмоль/л, холестерин общий 4,3 ммоль/л, общий белок 77 г/л, мочевина 5,0 ммоль/л, мочевая кислота 203,0 мкмоль/л.

Общий анализ мочи от 04.09.2020 г.: цвет соломенно-жёлтый, прозрачность слегка мутная, реакция кислая, плотность 1010, белок отрицательный, лейкоциты 1-2 в поле зрения.

Иммунограмма от 28.11.2019 г.: иммуноглобулин G>24,000 мг/мл (4,8-16,0 мг), иммуноглобулин М 2,200 мг/мл (0,48-2,0 мг), ревматоидный фактор 10,6 МЕ/мл (менее 15), антицентромерные (АЦА) антитела 0,1 Ед/мл (0-10), антитела к Scl-70 более 200 Ед/мл (0,0-25,0).

Данные инструментального обследования:

Электрокардиограмма от 25.10.2019 г.: ритм синусовый. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка с изменением миокарда заднебоковой стенки. Наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин. Электрическая ось сердца горизонтальная.

Эхокардиография от 27.11.2019 г.: Дилатация левых отделов. Аорта, створки аортального клапана, митрального клапана (МК) уплотнены. Регургитация на МК 1 ст. Сократительная функция левого желудочка снижена (фракция выброса по Тейхольцу 51%).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 20.08.2020 г.: признаки диффузных изменений в лёгких — пульмосклероз, пневмофиброз, эмфизема, кальцинат в верхушках обоих лёгких. Картина хронической обструктивной болезни лёгких.

Функция внешнего дыхания от 28.08.2019 г.: жизненная ёмкость лёгких и бронхиальная проходимость в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 18.12.2018 г.: признаки умеренных диффузных изменений печени.

Ультразвуковое исследование почек от 17.05.2019 г.: патологии не выявлено.

Рентгенография кистей от 21.01.2019 г.: Остеоартроз III ст.

Рентгенография стоп от 21.05.2019 г.: Остеоартроз II ст., полиартрит I ст.

Хронометрия пищевода от 18.12.2018 г.: Пассаж бария по пищеводу замедлен. Недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс. Гипотония пищевода.

Обсуждение

В результате на фоне хорошо переносимой терапии ритуксимабом через три года состояние пациента стабильное, активность заболевания снизилась. В клинической картине — уменьшение болей в суставах, уменьшение плотности кожи, отсутствие одышки при физической нагрузке. По данным лабораторных показателей наблюдаются позитивные результаты: скорость оседания эритроцитов снизилось до 7 мм/ч, С-реактивный белок отрицательный, повышение гемоглобина до 157 г/л. Стабилизировались показатели спирометрии: жизненная ёмкость лёгких и бронхиальная проходимость в пределах нормы. Однако сохраняется выраженный синдром Рейно.

Стандартные методы терапии иммуносупрессантами, используемые в настоящее время, недостаточно эффективны в отношении улучшения прогноза при ССД, в связи с чем остается актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к лечению [5]. Поскольку В-клетки в патогенезе ССД имеют немаловажное значение, их следует рассматривать как перспективную терапевтическую мишень. Некоторые клиницисты расценивают РТМ как альтернативу иммуносупрессантам при лечении ИПЛ, причем эту позицию разделяют 69% канадских экспертов по ССД [6]. В последних российских клинических рекомендациях по ССД также отмечается целесообразность использования РТМ при неэффективности и невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами [7].

Выводы

Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность назначения РТМ, в первую очередь при ранней стадии болезни. Однако необходимо дальнейшее изучение схем применения РТМ в рамках контролируемых исследований.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.Н. Харламова (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8864-7623): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Ю.Ю. Карпенко (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4757-2738): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

E.N. Harlamova (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8864-7623): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

Ju.Ju. Karpenko (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4757-2738): role of the author in substantiating and writing the manuscript, in reviewing critical intellectual content, in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018; 12(2): 12–21. doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-12-21.
   Ananyeva L.P. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. Modern Rheumatology Journal. 2018; 12(2): 12-21. doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-12-21. [In Russian].
2. Jordan S., Distler J.H, Maurer B., et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
3. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. Immunol Lett. 2018; 195: 76-82. doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.002.
4. Ананьева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3): 265-273. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273.
   Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V., et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019; 57(3): 265-273. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273. [In Russian].
5. Khanna D., Distler J.H.W., Sandner P. et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. 2016; 1(2): 186-193. doi: 10.5301/jsrd.5000207.
6. Fernandez-Codina A., Walker K.M., Pope J.E. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheum. 2018; 70(11): 1820-1828. doi: 10.1002/art.40560.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. 2017. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html. (дата обращения: 10.10.2020).
   E.L. Nasonov. Russian clinical guidelines. Rheumatology. 2017. [Electronic resource]. URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html. (date of the application: 10.10.2020). [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-76-80 УДК 616.447-006.55:616.441-008.61-07

А.Е. Шкляев[1], А.М. Хисамутдинова*[1], А.Г. Бессонов[2], О.В. Муравцева[2], А.В. Кобелев[2], С.Н. Стяжкина[1]

[1] — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», Ижевск, Россия
[2] — БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», гастроэнтерологическое, хирургическое отделение, Ижевск, Россия

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ВСЛЕДСТВИЕ АДЕНОМЫ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

A.E. Shklyaev[1], A.M. Khisamutdinova*[1], A.G. Bessonov[2], O.V. Muravtseva[2], A.V. Kobelev[2], S.N. Styazhkina[1]

[1] — Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia
[2] — Republican clinical hospital, gastroenterological Department, Izhevsk, Russia

Primary Hyperparathyroidism Due to Parathyroid Adenoma: Clinical Case

Резюме

Первичный гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез. Первичный гиперпаратироз в зависимости от клинических проявлений может протекать в нормокальциемической, мягкой и манифестной формах. В данной статье представлен клинический случай развития манифестной формы по типу висцеральных нарушений, которые проявились в виде патологии желудочно-кишечного тракта. Данная форма заболевания является показанием к оперативному лечению и дальнейшей коррекции кальций-фосфорного обмена.

Ключевые слова: *первичный гиперпаратиреоз, хронический панкреатит, аденома паращитовидных желез*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.10.2020 г.
Принята к публикации 07.12.2020 г.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Хисамутдинова А.М., Бессонов А.Г. и др. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ВСЛЕДСТВИЕ АДЕНОМЫ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 76-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-76-80

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PGPT) is an endocrine disease characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) in upper — normal or elevated blood calcium levels due to primary parathyroid gland pathology (osch). Primary hyperparathyrosis, depending on the clinical manifestations, can occur in the normocalcemic, mild and manifest form. This article presents a clinical case of the development of the manifest form by the type of visceral disorders. Which appeared in the form of pathology of the gastrointestinal tract. This form of the disease is an indication for surgical treatment and further correction of calcium-phosphorus metabolism.

Key words: *Primary hyperparathyroidism, chronic pancreatitis, adenoma of the parathyroid glands*

*Контакты: Арина Михайловна Хисамутдинова, e-mail: arinahis2508@gmail.com
* Contacts: Arina M. Khisamutdinova, e-mail: arinahis2508@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8482-7336

Conflict of interests
The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding
The authors declare no funding for this study

Article received on 26.10.2020
Accepted for publication on 07.12.2020

For citation: Shklyaev A.E., Khisamutdinova A.M., Bessonov A.G. et al. Primary Hyperparathyroidism Due to Parathyroid Adenoma: Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 76-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-76-80

ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ОЩЖ –околощитовидные железы, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, УЗИ — ультразвуковое исследование; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; НПВС — нестероидные противовоспалительные; ИМТ — индекс массы тела; ФГДС — фиброгастродуоденоскопия

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [2].

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы [1]. В зависимости от спектра поражения различных систем и органов манифестная форма характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений, риском развития гиперкальциемического криза.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется у половины пациентов с ПГПТ. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10 — 15% случаев, панкреатит — в 7-12%, реже — панкреакалькулез и панкреакальциноз [2]. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением секреции гастрина и соляной кислоты при гиперкальциемии, которая возвращается к норме после удаления аденомы околощитовидных желез. Течение язвы желудка при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами. В данном клиническом случае рассматривается проявление висцеральной формы, которая характеризуется поражением ЖКТ.

Клинический случай

Пациентка К., 49 лет. поступила в гастроэнтерологическое отделение 16 октября 2019 г. с жалобами на выраженную общую слабость, тошноту в течение дня, рвоту до 4 раз в сутки желчью (приносящую облегчение), горечь во рту. Болей в животе на момент поступления не было. Стул оформленный, «овечий», иногда с прожилками крови, регулярный, до 3 раз в день (иногда через день), без слизи. Аппетита нет. Зуда кожных покровов нет. Периодически вечером наблюдается субфебрильная температура тела. Насыщаемость быстрая. Жевание не нарушено. Глотание и прохождение пищи по пищеводу в норме.

Больной себя считает с 2015 г., когда случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) диагностирована желчекаменная болезнь (ЖКБ), лечение не проводилось. Периодически стала замечать ноющие боли в эпигастрии по ночам, получала амбулаторное лечение (ингибитор протонной помпы (омепразол) курсом с положительным эффектом). За 2015 г. наблюдалось три обострения, лечилась амбулаторно (омепразол) с улучшением. До 2019 г. жалоб со стороны ЖКТ не предъявляла. Ухудшение отмечается с февраля 2019 г. в виде появления постоянных ноющих болей в правом подреберье, усиливающихся по ночам. Принимала нестероидный противоспалительный препарат (НПВП) до нескольких таблеток в день. Через 2 недели обратилась к участковому терапевту, лечилась амбулаторно с положительным эффектом (ингибитор протонной помпы (омепразол). В мае 2019 г. — рецидив болей в животе, вновь купированный консервативным лечением. В начале августа 2019 г. — рецидив болей, по поводу которого 16.08.2019 г. проведена лапароскопическая холецистэктомия. Через 2 дня после выписки появилась многократная рвота, боли в эпигастрии, госпитализирована с диагнозом «Постхолецистэктомический синдром», выписана с улучшением. Четвертого октября 2019 г. вновь госпитализирована по поводу многократной рвоты желчью и болей в эпигастрии. Получала лечение (инфузионная терапия, противорвотные, антибактериальная терапия, ингибиторы протеолизиса, ферменты, ингибиторы протонной помпы) с незначительным улучшением (рвота стала реже, уменьшилась интенсивность болевого синдрома). В связи с сохраняющимися жалобами, онконастороженностью, снижением веса на 20 кг в течение последних двух месяцев, переведена в гастроэнтерологическое отделение БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» (г. Ижевск) для обследования и лечения.

При поступлении объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция астеническая, гипотрофия (ИМТ 21,0 кг/м^2). Кожные покровы бледные, сухие, нормальной температуры, тургор снижен. Ногтевые пластины, волосы тусклые, ломкие. Мышцы конечностей атрофичны. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 16 в мин. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца правильный с ЧСС 84 в мин. Тоны сердца ясные. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 100/70 мм рт.ст. на обеих руках. Язык влажный, густо обложен желтым налетом. Живот обычной формы. При пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, зоне Шоффара. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Размеры по Курлову 11×8×7 см. Желчный пузырь удален. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом сотрясения отрицательный.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

При поступлении 16.10.2019 г.: лейкоциты — 7,47×10^9/л, эритроциты — 2,80×10^{12}/л, гемоглобин — 85 г/л, тромбоциты — 232×10^9/л, СОЭ — 26 мм/ч. Общий белок — 56,7 г/л, альбумин — 31,71 г/л, глобулины альфа$_1$– 2,72 г/л (1,4 — 3,0); глобулины альфа$_2$ — 5,43 г/л (5,6 — 9,1); глобулины бета$_1$ — 4,43 г/л (5,4 — 9,1); глобулины бета$_2$ — 2,96 г/л (3,2 — 6,5); глобулины гамма — 9,45 г/л (8,1 — 17,0); мочевина — 3,41 ммоль/л, креатинин — 68,53 мкмоль/л, фосфатаза щелочная (ЩФ) — 697,18 ед/л, гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ) — 20,94 ед/мл (7,0 — 32,0), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 9,3 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 5,30 ед/л, натрий — 138,00 ммоль/л, калий — 3,00 ммоль/л, глюкоза — 5,68 ммоль/л, липаза — 16,78 ед/л (0,0 — 60,0), альфа-амилаза — 37,86 ед/л (25,0 — 94,0) , билирубин общий — 6,84 мкмоль/л, билирубин прямой — 2,20 мкмоль/л. Протромбиновый индекс (ПТИ) — 95,0%; протромбиновое время — 13,9 сек; фибриноген — 2,64 г/л; активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — 26,4 сек.

В связи с анемией были назначены анализы крови на сывороточное железо, витамин B$_{12}$ и фолиевую кислоту. Диагностирован фолиеводефицитный компонент анемии (фолиевая кислота — 4,94 нмоль/л (6,0 — 39,0).

Анализ мочи: плотность — 1004; pH — 6,5; белок — 0,1 г/л; глюкоза — 2,8 ммоль/л; лейкоциты — 0; эритроциты — 0; бактерии — 0. Амилаза мочи — 86,4 ед/л (10,0 — 500,0).

Анализ кала: макроскопическое исследование — оформленный, коричневый, скрытая кровь (++++); мышечные волокна переваримые +; неперевариваемая клетчатка ++; нейтральный жир +. Посев кала на условно-патогенную флору: роста тифо-паратифозно-дизентерийных бактерий не обнаружено.

Проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): косвенные признаки патологии со стороны поджелудочной железы. Выраженный рефлюкс — гастродуоденит. Желчный дуоденогастральный рефлюкс 3 степени. Грубая рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Халазия кардии. Хронический рефлюкс — эзофагит. Эритематозный папиллит умеренный.

По данным биопсии хронический атрофический гастрит слабой активности. Очаговая толстокишечная метаплазия.

Колоноскопия: эндоскопические признаки ишемического колита в стадии эрозий с поражением слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной кишки. Недостаточность баугиниевой заслонки. По данным гистологического исследования картина хронического неспецифического колита с полями отека стромы, реактивной пролиферацией эпителия железистых крипт, наличием скоплений нейтрофилов в просвете отдельных крипт, активность 1-2.

По данным УЗИ ОБП признаки диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы с увеличением размеров за счет тела и хвоста; конкремент левой почки.

Ангиография брюшной аорты и ее ветвей для исключения ишемического генеза тотального эрозивного колита: в ходе исследования данных за стеноокклюзионную патологию сосудов брюшной полости не получено.

На 12-й день лечения отмечалась отрицательная клиническая динамика (усилилась рвота до 4-5 раз в сутки) и повышение ЩФ до 837,0 ммоль/л. С целью купирования рвоты был назначен селективный антагонист 5HT3-рецепторов (ондансетрон 8 мг/сут).

Проведена проба Шварца, в ходе которой был выявлен декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка, замедленный пассаж контраста по тонкой кишке. Консультирован хирургом: на момент осмотра данные за декомпенсированный пилоро-бульбарный стеноз сомнительны; абсолютных показаний к оперативному лечению нет.

В связи с сохранением многократной рвоты суточная доза ондансетрона увеличена до 16 мг в сутки и добавлен калия хлорид с целью коррекции электролитных нарушений.

На 18-й день лечения рвота участилась до 10 раз в сутки вне связи с приемом пищи. Для исключения центрального генеза рвоты проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: выявлен атрофический процесс вещества головного мозга. Консультирован неврологом: данных за очаговую неврологическую патологию на момент осмотра нет.

В связи с отрицательной динамикой был проведен консилиум, в ходе которого было решено провести коррекцию инфузионной терапии контроль суточной мочи, пересмотр области гипофиза на МРТ головного мозга, пересмотр надпочечников на компьютерной томографии ОБП, УЗИ щитовидной железы, анализ крови на кальций, гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин свободный (T$_3$), тироксин свободный (св.Т4)), паратгормон.

По результатам анализов: ТТГ — 0,745 мкМЕ/мл (0,4 — 5,5), св. T_4 — 14,5 пмоль/л (9,0 — 23,0), ПТГ — 2048 пг/мл (9,5-75,0 пг/мл), кальций — 2,53 ммоль/л (2,10 — 2,55), фосфор — 2,03 ммоль/л (0,87 — 1,45). При УЗИ щитовидной и паращитовидных желез обнаружены признаки аденомы паращитовидной железы, расположенной по заднему контуру нижнего полюса справа; структура щитовидной железы эхографически мало изменена. Проведена консультация эндокринолога: выставлен диагноз «Первичный гиперпаратиреоз. Аденома паращитовидных желез», рекомендовано оперативное лечение.

За время нахождения в гастроэнтерологическом отделении проведено следующее лечение: инфузионная терапия, спазмолитики, ферменты, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, противомикробные препараты (метронидазол, рифамиксин), глюкокортикоиды, селективный антагонист 5НТ3-рецепторов (ондансетрон), препараты висмута, фолиевая кислота, противовоспалительные (месалазин), слабительные, гастропротекторы, энтеральное питание.

За время пребывания в гастроэнтерологическом отделении несколько улучшились лабораторные показатели: лейкоциты — $8{,}73\times10^9$/л, эритроциты — $3{,}59\times10^{12}$/л, гемоглобин — 107 г/л, тромбоциты — 234×10^9 /л, фосфатаза щелочная — 478,74 ед/л, липаза — 11,24 ед/л, альфа-амилаза — 23,36 ед/л.

В связи с диагностированным первичным гиперпаратиреозом на фоне аденомы паращитовидных желез, чем и была обусловлена неукротимая рвота с вторичными водно-электролитными нарушениями, больная переведена в хирургическое отделение для оперативного лечения аденомы паращитовидных желез.

В хирургическом отделении проведена паратиреоидэктомия справа 20 ноября 2019 г. По данным биопсии элементов новообразования не обнаружено.

В послеоперационном периоде отмечено выраженное снижение уровня гемоглобина, кальция, калия (результаты лабораторного исследования от 25.11.2019г.: лейкоциты — $7{,}80\times10^9$ /л, эритроциты — $2{,}04\times10^{12}$ /л, гемоглобин — 59 г/л, тромбоциты — $140\times10^{9,}$ кальций общий — 1,37 ммоль/л; калий — 2,73 ммоль/л).

Проведено переливание эритроцитарной массы с положительной динамикой. Снижение кальция менее 1,9 ммоль/л явилось показанием к назначению глюконата кальция внутривенно [1]. Через 3 дня отмечено повышение уровня кальция в крови до 2,25 ммоль/л на фоне улучшения общего самочувствия пациентки. Консервативная терапия в хирургическом отделении: инфузионная терапия, глюконат кальция, эритроцитарная масса, альфа-кальцидол. На 14 день после оперативного лечения рана зажила первичным натяжением, рубец состоятелен. Больная выписана на амбулаторное лечение.

Заключительный клинический диагноз: Первичный гиперпаратиреоз на фоне аденомы правой нижней паращитовидной железы (состояние после паратиреоидэктомии справа), желудочно-кишечная форма, впервые диагностированный, осложненный гастропатией по типу неукротимой рвоты, вторичным эрозивно-язвенным энтероколитом с явлениями преходящей динамической тонкокишечной непроходимости. Нутритивный дефицит 2 ст. Водно-электролитные нарушения умеренной степени выраженности. Фоновое заболевание: Хронический билиарнозависимый панкреатит, паренхиматозный вариант, рецидивирующее течение, диспепсическая форма, фаза обострения. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы 1 степени. Постхолецистэктомический синдром (состояние после лапароскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ 16.08.2019 г.). Язвенная болезнь 12-перстной кишки, впервые выявленная, фаза ремиссии. Рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки с компенсированным пилоро-бульбарным стенозом. Мочекаменная болезнь.

При выписке даны рекомендации по поводу диеты (обогащенная кальцием, калием). Ограничение физической нагрузки 2-3 месяца. Альфакальцидол + кальция карбонат (0,25 мкг + 500 мг) по 2 капсулы утром и 1 капсуле вечером. Контроль общего анализа крови, общего и ионизированного кальция.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении пациентку беспокоили тошнота, неукротимая рвота, боли в эпигастрии, сохраняющиеся после холецистэктомии по поводу ЖКБ. Назначенное лечение для купирования обострения хронического билиарнозависимого панкреатита не приносило облегчения. В ходе обследования пациентки была обнаружена аденома паращитовидных желез. Клинические проявления укладывались в картину висцеральной формы первичного гиперпаратиреоза, что явилось абсолютным показанием к хирургическому лечению. Хирургическое лечение при данной патологии является самым радикальным и эффективным методом [3]. В послеоперационном периоде может развиваться гипокальциемия (до 50% случаев), которая обусловлена длительной супрессией функции нормальных паращитовидные желез активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся паращитовидные желез или синдромом «голодных костей» [2]. У данной пациентки в послеоперационном периоде произошло снижение уровня кальция в сыворотке крови до 1,37 ммоль/л, что явилось показанием для внутривенного введения глюконата кальция [2]. Больная была выписана со значительным улучшением самочувствия под наблюдение участкового терапевта и эндокринолога с рекомендацией продолжить прием в амбулаторных условиях препарата кальция и активной формы витамина Д.

Заключение

Диагностика первичного гиперпаратиреоза с висцеральными проявлениями представляет непростую задачу для врачей большинства специальностей.

При этом своевременная диагностика и оперативное лечение способны существенно улучшить прогноз и качество жизни пациента. Для повышения эффективности работы врачей первичного звена важен анализ сложных в диагностике клинических случаев, так как они позволяют перенести опыт клинического ведения пациентов с редкой патологией в свою практическую деятельность [5].

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

А.Е. Шкляев (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4479-508X): разработка концепции — формирование идеи; формулировка ключевых целей и задач. Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи. Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

А.М. Хисамутдинова (ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8482-7336): разработка концепции — развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных. Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

А.Г. Бессонов: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

О.В. Муравцева: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

А.В. Кобелев: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

С.Н. Стяжкина: разработка концепции, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

A.E. Shklyaev (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4479-508X): concept development — formation of an idea; formulation of key goals and objectives. Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript. Approval of the final version — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version

A.M. Khisamutdinova (ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8482-7336): concept development — development of key goals and objectives. Research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained. Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, participation in scientific design. Approval of the final version — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version

A.G. Bessonov: development of the concept, preparation and editing of the text, resource support of the research, approval of the final version-taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version

O.V. Muravtseva: concept Development, drafting and editing text, resource support of the research, the approval of the final option — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of an article and its final version

A.V. Kobelev: development of the concept, preparation and editing of the text, resource support of the research, approval of the final version-taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version

S.N. Styazhkina: development of the concept, preparation and editing of the text, Resource support of the research, approval of the final version-taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version

Список литературы/ References:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы Эндокринологии. 2016; 62(6): 40-77. doi: 10.14341/probl201662640-77.
   Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. Problems of Endocrinology. 2016; 62(6): 40-77. doi: 10.14341/probl201662640-77 [In Russian].
2. Turner J., Gittoes N., Selby P. Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. Endocrine Connections. 2016 Sep; 5(5): G7-G8. doi: 10.1530/ec-16-0056.
3. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(2): 335-339. doi:10.1210/jc.2008-1763.
4. Witteveen J.E., van Thiel S., Romijn J.A. et al. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013 Feb 20; 168(3): R45-53. doi: 10.1530/EJE-12-0528.
5. Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Денисова Н.Ю. Возможности лечения декомпенсации хронической дыхательной недостаточности на фоне морбидного ожирения (клиническое наблюдение). Дневник Казанской медицинской школы. 2018; 4(22): 135–139.
   Sklayev A.E., Semenovykh E.A., Denisova N.Yu. Possibilities of treatment of the decompensation of chronic respiratory insuffi ciency againstthe background of morbid obesity (clinical case). Dnevnik Kazanskoi Meditsinskoi Shkoly. 2018; 4(22): 135–139 [In Russian].