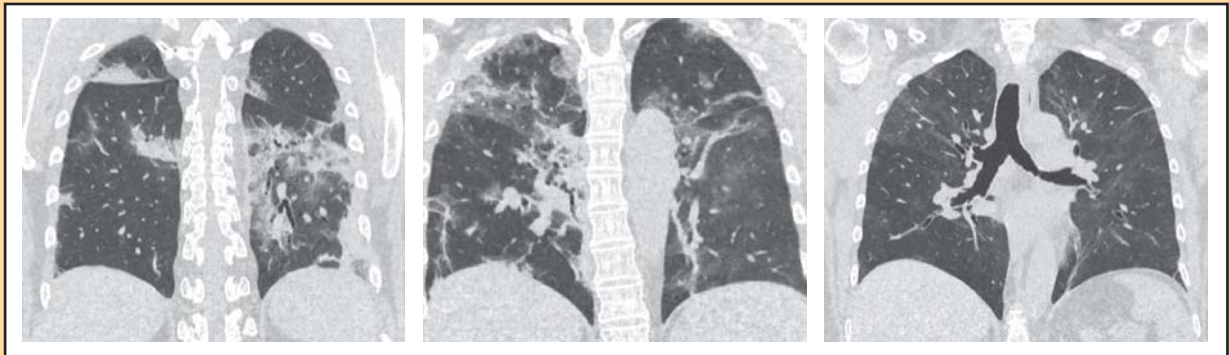




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Динамика КТ легких у пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, манифестировавшей абдоминальной болью. Пояснения на с. 57–62

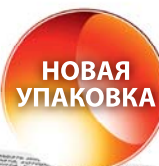
Chest CT surveillance in a patient with new coronavirus infection COVID-19 manifested with abdominal pain. See pp. 57–62

Эспумизан® симетикон

За высокое качество УЗИ!



Российская ассоциация специалистов
ультразвуковой диагностики в медицине
рекомендует использование препарата
Эспумизан® при проведении подготовки
к ультразвуковому исследованию¹



Применение препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ:

- Повышает четкость изображения
- Помогает улучшить диагностику заболеваний органов брюшной полости¹

Схема применения препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ²:



За день до исследования

Утром в день исследования

2 капсулы x 3 раза в день

2 капсулы

1. Митьков В.В. Влияние подготовки пожилого пациента к проведению ультразвукового исследования органов брюшной полости на качество диагностики. // Гастроэнтерология./ приложение Consilium Medicum, №2, 2009г., стр.46-47.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эспумизан®

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: симптомы метеоризма; симптомы избыточного газообразования; кишечные колики; подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза; отравление тензидами, моющими средствами, содержащими пенообразующие вещества. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, кишечная непроходимость, детский возраст до 6 лет (только для капсул). Побочное действие: побочных эффектов при приеме препарата Эспумизан® не наблюдалось. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению Эспумизан® от 16.12.2015 г. Отпускается без рецепта. RU-ESP-03-2019, 19.03.2019 г.

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 6 • Том 30 • 2020

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук
Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2020

Подписано в печать: 24.12.2020

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcbrm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Павлов Чавдар Савов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru
127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)
+79031926919

The Journal is included into the
Higher Attestation Commission
(HAC) of the Ministry of
Education and Science of
the Russian Federation list
of leading peer per-reviewed
scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2020

Signed to print: 24.12.2020

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Редакционная

<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, В.И. Симаненков, Т.Л. Лапина, И.Б. Хлынов, Н.Н. Дехнич, О.Д. Лопина, О.П. Алексеева, Н.В. Корочанская, М.Ф. Осипенко, П.В. Павлов, С.С. Пирогов, Г.Н. Тарасова, Ю.П. Успенский, Д.Н. Андреев, Д.Е. Румянцева</i> Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели).....	7
---	---

Обзоры

<i>О.В. Ильина, Д.В. Ручкин, И.А. Козырин, Ю.А. Степанова</i> Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка.....	19
--	----

Оригинальные исследования

<i>О.Ю. Зольникова, Н.Л. Джахая, Н.Д. Поцхверашвили, К.Б. Пузаков, О.Ю. Киселева, Н.И. Кокина, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова</i> Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией.....	28
<i>Т.А. Самгина</i> Роль совместного влияния полиморфизма rs1799930 гена <i>NAT2</i> -590 G>A и употребления алкоголя в развитии острого панкреатита.....	40
<i>К.Х. Ахмедов, М.А. Эргашев, А. Мелибобоев, Э.Х. Болтаев</i> Динамика изменений микрогемодиализации печени при экспериментальном внепеченочном холестазах.....	45

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

<i>А.А. Шептулин</i> Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19.....	51
--	----

Клинические наблюдения

<i>М.Р. Схиртладзе, А.А. Тимофеева, Е.Л. Буверова, М.Н. Аладин, Р.Т. Рзаев</i> Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	57
<i>М.Ю. Кабанов, К.В. Семенцов, Д.Б. Дегтерев, М.Я. Беликова, Д.К. Савченков, Т.Е. Кошелев, А.К. Стечишина</i> Эндоскопическое выявление метастатического поражения желудка при меланоме кожи.....	63

Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, Д.В. Алешин, С.И. Ачкасов, Е.К. Баранская, Н.Д. Куликова, Т.Л. Лапина, А.И. Москалев, М.Ф. Осипенко, Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков, А.С. Трухманов, О.Ю. Фоменко, О.С. Шифрин</i> Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России).....	69
--	----

Информация

<i>А.И. Ульянин</i> Онлайн-конференция Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) «Микробиота желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Вирусы и бактерии» 14.11.2020.....	86
---	----

Contents

Editorial

<i>Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Arkadiy A. Sheptulin Vladimir I. Simanenko, Tatyana L. Lapina, Igor B. Khlinov, Natalya N. Dekhnich, Olga D. Lopina, Olga P. Alekseeva, Natalia V. Korochanskaya, Marina F. Osipenko, Pavel V. Pavlov, Sergei S. Pirogov, Galina N. Tarasova, Yury P. Uspenskiy, Dmitrii N. Andreev, Diana E. Rumyantseva</i> Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week).....	7
---	---

Reviews

<i>Olga V. Ilyina, Dmitry V. Ruchkin, Ivan A. Kozyrin, Yulia A. Stepanova</i> Enhanced Recovery in Surgery for Gastric Cancer.....	19
---	----

Original articles

<i>Oksana Yu. Zolnikova, Natalia L. L. Dzhakhaya, Nino D. Potskherashvili, Kirill B. Puzakov, Olga Yu. Kiseleva, Nataliya I. Kokina, Elvira R. Buklis, Tatiana V. Roshchina, Inna I. Komkova</i> Clinical Traits of SARS-CoV-2 Infection.....	28
<i>Tatyana A. Samgina</i> Mutual Effect of NAT2 rs1799930 (590G>A) Polymorphism and Alcohol Abuse on Risk of Acute Pancreatitis.....	40
<i>Kamoliddin Kh. Akhmedov, Mansur A. Ergashev, Akmal N. Meliboboyev, Eshmamat H. Boltayev</i> Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis.....	45

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkadiy A. Sheptulin</i> Diarrhoea in Patients with COVID-19.....	51
---	----

Clinical Observations

<i>Manana R. Skhirtladze, Anastasiya A. Timofeyeva, Elena L. Bueverova, Mark N. Aladin, Ramin T. Rzayev</i> Abdominal Pain as First Manifestation of New Coronavirus Infection COVID-19.....	57
<i>Maksim Yu. Kabanov, Konstantin V. Sementsov, Denis B. Degterev, Maria Ya. Belikova, Dmitriy K. Savchenkov, Taras E. Koshelev, Arina K. Stechishin</i> Endoscopic Detection of Gastric Metastases in Skin Melanoma.....	63

Clinical guidelines

<i>Vladimir T. Ivashkin, Yuriy A. Shelygin, Igor V. Maev, Arkadiy A. Sheptulin, Denis V. Aleshin, Sergey J. Achkasov, Elena K. Baranskaya, Natalia D. Kulikova, Tatyana L. Lapina, Alexey I. Moskalev, Marina F. Osipenko, Elena A. Poluektova, Vladimir I. Simanenko, Alexander S. Trukhmanov, Oxana Yu. Fomenko, Oleg S. Shifrin</i> Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults.....	69
---	----

Information

<i>Anatoly I. Ulyanin</i> “Gastrointestinal Microbiota in Children and Adults. Viruses and Bacteria”, an online conference of the Scientific Society for the Study of Human Microbiome, 14.11.2020.....	86
---	----



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА НА 2021 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО И ФОРМА ПРОВЕДЕНИЯ
 Образовательная программа «Вебинары РГА»	Два раза в неделю: вторник и четверг, 15.00	Онлайн
XXXVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2021. Метаболическая организация функций желудка»	4 февраля	Онлайн
119 Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	23–25 апреля	Онлайн (возможно проведение в очном формате)
XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы»	3 июня	Москва, гостиница «Холидей Инн Сокольники»
Конгресс Европейского общества нейрога- строэнтерологии и моторики «NeuroGASTRO 2021»	2-4 сентября	Бухарест, Румыния
XL Всероссийская научно-практическая моно- тематическая конференция «Пищевод 2021»	16 сентября	Москва
Объединенная Европейская гастроэнтероло- гическая неделя	2–6 октября	Вена, Австрия
XXVII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября	Москва
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь–ноябрь (дата проведения будет уточнена)	Москва
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2021»	2 декабря	Москва

www.gastro.ru

Только Париет® — оригинальный* ИПП с двойным механизмом действия¹⁻⁴:

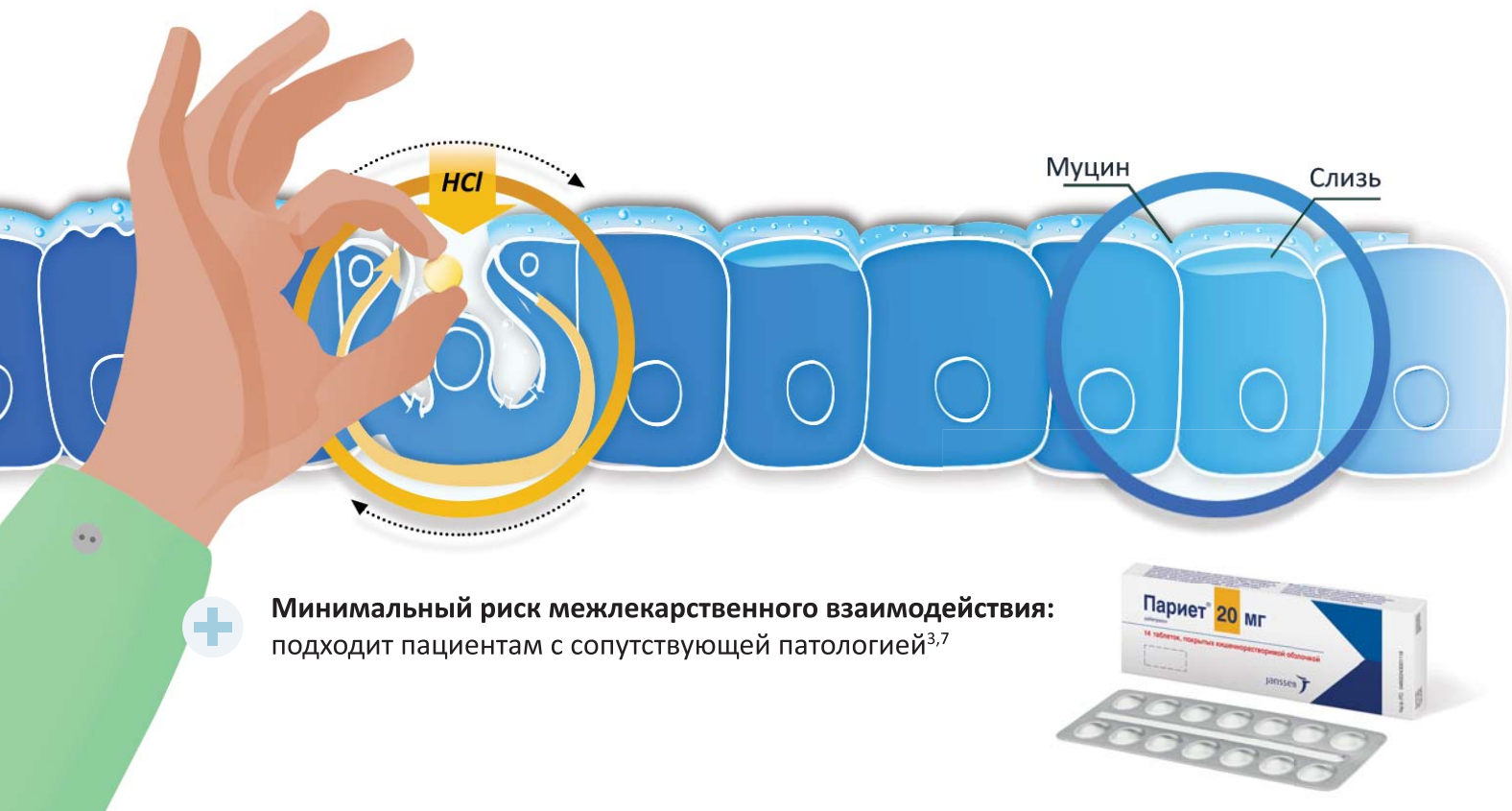
1. Кислотосупрессия

Действует с 1-х суток терапии^{3,5}

Работает днём и ночью — длительное поддержание pH^{3,5,6}

2. Защита

Стимулирует выработку муцина и способствует заживлению слизистой^{3,4,8,9}



Минимальный риск межлекарственного взаимодействия: подходит пациентам с сопутствующей патологией^{3,7}

*референтный

1. ГРП: <https://grrs.rosminzdrav.ru/nata> доступа 20.06.2020; 2. ИМП лекарственного препарата Париет, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, от 08.02.2019г.; 3. В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2020; 30(4) 70-97 / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4) 70-97; 4. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):322-8. 5. D Pantoflickova et al. Acid Inhibition on the First Day of Dosing: Comparison of Four Proton Pump Inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1507-1514.; 6. Bruley des Varannes et al. Effect of low-dose rabeprazole and omeprazole on gastric acidity: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, three-way crossover study in healthy subjects Aliment Pharmacol Ther. 20, 899-9077. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 6(4): 423-435 8. Sarosiek I, Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S., Wallner G., Sarosiek J. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophago-protective Potential // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. P. 2137-21429. Осиненко М.Ф. и др. Плейотропные эффекты рабепразола. РМЖ 2014;1-3.

Париет®, 20 мг. Регистрационный номер: П N011880/01. Международное непатентованное наименование: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка — протонной помпы ингибитор. Фармакологические свойства*: специфический ингибитор H⁺/K⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва антростома; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; нерезивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Zollinger-Ellisona и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: детский возраст; тяжелая почечная недостаточность. Применение при беременности и лактации: данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам. Способ применения и дозы*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве антростома рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс-эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При нерезивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЗГРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Для лечения синдрома Zollinger-Ellisona и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации Helicobacter pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется. Дети: безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполицией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста. Побочное действие*: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, острые системные аллергические реакции, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипомегниемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, интерстициальный нефрит, буллезные высыпания, крапивница, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, малялия, артрит, гинекомастия. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. В случае сильной передозировки рабепразолом не было отмечено. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Система цитохрома 450: исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 - варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам. Взаимодействие вследствие ингибирования секреции желудочного сока: может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция метоклозола уменьшается на 30%, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22%. Атазанавир: не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонного насоса, включая рабепразол. Антагонисты действия: клинически значимые взаимодействия рабепразола натрия с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдались. Прием пищи: прием рабепразола натрия одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются. Циклоспорин: эксперименты in vitro с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC₅₀ 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций. Метотрексат: можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводилось. Влияние на результаты лабораторных исследований: Применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Особые указания*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Париет® не требуется. Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмы: Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности. Условия хранения: при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия. 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москвы, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: +7 (495) 258 42 80, www.ru.abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2160709 от 09.09.2020





Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин^{1,*}, В.И. Симаненков³, Т.Л. Лапина¹, И.Б. Хлынов⁴, Н.Н. Дехнич⁵, О.Д. Лопина⁶, О.П. Алексеева⁷, Н.В. Корочанская⁸, М.Ф. Осипенко⁹, П.В. Павлов¹, С.С. Пирогов¹⁰, Г.Н. Тарасова¹¹, Ю.П. Успенский^{12,13}, Д.Н. Андреев², Д.Е. Румянцева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Смоленск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Правительства Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Нижний Новгород, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Краснодар, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Представить материалы форума «Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы», который состоялся 29 сентября 2020 г. в Москве в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели.

Основные положения. В ходе работы форума были обсуждены вопросы оптимизации применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении и профилактике кислотозависимых заболеваний, а также поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванных приемом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВП) и антитромбоцитарных препаратов. Отмечена важность стратегии депрескрайбинга — снижения при наличии показаний дозы ИПП, длительности приема и перевода пациентов с их постоянного приема на режим приема «по требованию». Выбор ИПП может лежать в основе оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний.

Выводы. ИПП продолжают занимать ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний и лекарственно-индуцированных поражений верхних отделов ЖКТ. При наличии показаний следует придерживаться стратегии депрескрайбинга ИПП. Неферментный путь метаболизма, высокий потенциал кислотосупрессии, стойкий антисекреторный эффект с 1-го дня терапии, а также наличие цитопротективного действия позволяют рекомендовать рабепразол (Париет®) для оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе для реализации стратегии депрескрайбинга.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, депрескрайбинг

Конфликт интересов: Форум состоялся при поддержке компании «Эбботт Лэбораториз» в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л., Хлынов И.Б., Дехнич Н.Н., Лопина О.Д., Алексеева О.П., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Павлов П.В., Пирогов С.С., Тарасова Г.Н., Успенский Ю.П., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18>.

Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Arkadiy A. Sheptulin^{1*}, Vladimir I. Simanenko³, Tatyana L. Lapina¹, Igor B. Khlynov⁴, Natalya N. Dekhnich⁵, Olga D. Lopina⁶, Olga P. Alekseeva⁷, Natalia V. Korochanskaya⁸, Marina F. Osipenko⁹, Pavel V. Pavlov¹, Sergei S. Pirogov¹⁰, Galina N. Tarasova¹¹, Yury P. Uspenskiy^{12,13}, Dmitrii N. Andreev², Diana E. Rumyantseva¹

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Moscow, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ Smolensk State Medical University
Smolensk, Russian Federation

⁶ Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University
Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Kuban State Medical University
Krasnodar, Russian Federation

⁹ Novosibirsk State Medical University
Novosibirsk, Russian Federation

¹⁰ Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center
Moscow, Russian Federation

¹¹ Rostov State Medical University
Rostov, Russian Federation

¹² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg, Russian Federation

¹³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Presentation of the Forum “Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors” held in Moscow on 29 September 2020 during the 26th United Russian Gastroenterology Week.

Key points. The Forum was aimed at discussing issues associated with improving the proton pump inhibitor (PPIs) therapy in treatment and prevention of acid-related diseases and upper gastrointestinal tract (GIT) disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antiplatelet medications. Deprescribing is considered to be an effective strategy of a motivated reduction of the PPI dosage, duration of therapy and the patient's transfer from a regular to on-demand intake regimen. The choice of PPI may condition an optimal therapy for acid-related diseases.

Conclusion. PPIs prevail in therapies for acid-related diseases and NSAID-induced upper GIT lesions. PPI deprescribing should be a strategy of choice if medically indicated. A non-enzymatic metabolism, high acid suppression, stable antisecretory effect from day 1 of therapy and cytoprotective action justify the application of rabeprazole (Pariet®) for optimising therapies for acid-related diseases and implementing the deprescribing strategy.

Keywords: acid-related diseases, proton pump inhibitors, rabeprazole, deprescribing

Conflict of interest: the Forum was supported by the Abbott Laboratories as part of the 26th United Russian Gastroenterology Week.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., Khlynov I.B., Dekhnich N.N., Lopina O.D., Alekseeva O.P., Korochanskaya N.V., Osipenko M.F., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Tarasova G.N., Uspenskiy Yu.P., Andreev D.N., Rummyantseva D.E. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18>.

29 сентября 2020 г. в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели состоялся форум «Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы», посвященный обсуждению современных подходов к применению ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении кислотозависимых заболеваний, направленных на возможное снижение лекарственной нагрузки (депрескрайбинг) с целью предупреждения побочных эффектов, в том числе у пациентов с полиморбидностью и полипрагмазией.

Председатель форума академик РАН В. Т. Ивашкин отметил широкую распространенность среди населения кислотозависимых заболеваний: язвенной болезни (ГЭРБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии. Данное обстоятельство обуславливает высокую частоту приема пациентами кислотосупрессивных препаратов (в первую очередь ИПП), нередко очень продолжительного и в необоснованно высоких дозах, что повышает риск возникновения побочных эффектов и ставит на повестку дня задачу оптимизации применения ИПП и реализации модели депрескрайбинга (назначение ИПП в минимально эффективной дозе, переход с постоянного приема на режим приема «по требованию» и др.). При оптимизации терапии ИПП на фоне позитивных результатов необходимо учитывать, что необоснованное снижение их дозы может приводить к развитию рецидивов и осложнений кислотозависимых заболеваний. Для снижения лекарственной нагрузки терапия ИПП должна назначаться в оптимальных дозах и длительностью курсов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с целью поддержания клинической, эндоскопической и морфологической ремиссии. Выбор ИПП, крайне важный в практической деятельности, может быть рассмотрен как одно из направлений по оптимизации схем терапии кислотозависимых заболеваний.

Академик РАН В. Т. Ивашкин остановился в своем докладе на эволюции лечения кислотозависимых заболеваний. Было отмечено, что на смену широко применявшимся в 1960–1970-х годах при лечении язвенной болезни и ГЭРБ антацидным препаратам пришли блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, а затем и ингибиторы протонной помпы. ИПП оказались единственной группой лекарственных препаратов, способной обеспечить адекватную продолжительность повышения pH в просвете пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимую для заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки вышеперечисленных органов.

Сравнение ИПП первых поколений (омепразола, лансопразола, пантопразола) и последующих генераций (в частности, рабепразола) свидетельствует о наличии у препаратов второй группы целого ряда преимуществ. Так, например, рабепразол (Париет®) демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его неферментный путь метаболизма минимально зависит от системы цитохрома P450, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у полиморбидных пациентов, минимизируя риск межлекарственного взаимодействия, что важно при необходимости длительных курсов [1, 2]. Включение рабепразола в схемы эрадикационной терапии делает их более эффективными по сравнению со схемами, содержащими омепразол, лансопразол и пантопразол [3, 4]. Двойной механизм действия рабепразола (Париет®) — кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами (стимуляция секреции муцинов защитной слизи пищевода и желудка) может обеспечивать его терапевтические преимущества в рамках лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [2, 5–7].

Доклад академика РАН И. В. Маева (Москва), основанный на обзоре клинических рекомендаций, был посвящен рациональному подходу к выбору ИПП. Было отмечено, что на сегодня ИПП занимают ведущее место в списке антисекреторных препаратов и являются «золотым стандартом» терапии кислотозависимых заболеваний. При назначении кислотосупрессивной терапии выбор ИПП, доза, схема и длительность приема должны быть регламентированы актуальными клиническими рекомендациями, что позволит избежать ненадлежащего использования лекарственных препаратов и полипрагмазии, одновременно сводя к минимуму риск нежелательных явлений. В российских и зарубежных клинических рекомендациях было подчеркнуто, что применение ИПП является базисной терапией ГЭРБ. В метаанализе P. W. Weijenborg и соавт. [8] терапия ИПП в течение 4 недель приводила к полному купированию изжоги как у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом (ОШ = 0,72; 95% ДИ: 0,69–0,74), так и у лиц с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) (ОШ = 0,49; 95% ДИ: 0,44–0,55). При наличии единичной эрозии пищевода длиной до 0,5 см (степень А по Лос-Анджелесской классификации) показан прием стандартных доз ИПП в течение 4 недель, а при выявлении множественных эрозий пищевода (степени В–D), а также осложнений ГЭРБ курс лечения должен составлять не менее 8 недель. Согласно клиническим рекомендациям РГА (2020 г.), при отсутствии эрозий пищевода для лечения НЭРБ возможно назначение половинной дозы ИПП один раз в день при проведении курсового лечения, а также их поддерживающий прием в режиме «по требованию», что является фармакоэкономически оправданным [2]. Рабепразол (Париет®), благодаря высокой константе диссоциации рКа, способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному подавлению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта после первых суток приема препарата [9–14]. Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии, высокую частоту эпителизации эрозий пищевода и поддержание длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при приеме по требованию [2, 9–15]. Было подчеркнуто, что главным положительным результатом внедрения ИПП в клиническую практику при лечении ГЭРБ стала достоверная возможность уменьшения кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов с пищеводом Барретта при длительном применении этих препаратов (ОР = 0,21; 95% ДИ: 0,07–0,66) с наименьшим кумулятивным риском их прогрессирования при приеме рабепразола (по сравнению с другими ИПП) (ОР = 0,10; 95% ДИ: 0,02–0,49) [16].

Антисекреторная терапия с применением ИПП является основной тактикой лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также профилактики ее осложнений. Согласно одному из последних метаанализов, ИПП достоверно эффективнее плацебо способствуют достижению рубцевания язвенного дефекта (ОШ = 5,22, 95% ДИ: 4,00–6,80) и снижению риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ = 0,57, 95% ДИ: 0,44–0,73) [17]. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется проведение антисекреторной терапии ИПП в течение 4–6 недель. Важно отметить, что большинство случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциированы с инфекцией *H. pylori*, поэтому неотъемлемой частью лечения таких пациентов для редукции риска рецидива заболевания является проведение эрадикационной терапии. Применение в качестве ИПП рабепразола в схемах эрадикационной терапии способствует повышению эффективности лечения (ОШ = 1,21, 95% ДИ: 1,02–1,42) [4]. Дополнительным преимуществом оригинального рабепразола (Париет®) является стимуляция синтеза муцинов защитной слизи желудка, снижение секреции которых происходит не только под воздействием повышенной кислотности и *H. pylori*, но и при приеме НПВП [5–7, 18].

Профессор А. С. Трухманов и канд. мед. наук Д. Е. Румянцев в своем докладе уделили внимание факторам защиты и изменению микробиоты в патогенезе кислотозависимых заболеваний, а также возможностям терапевтического воздействия на них. Было показано, что в основе развития кислотозависимых заболеваний лежит нарушение баланса между факторами защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (устойчивость слизистой оболочки, кислотно-основное состояние ткани, физиологические барьеры, кровоснабжение слизистой оболочки, клиренс, секреция муцинов) и факторами агрессии (соляная кислота, *H. pylori*, пепсин, гастрин, трипсин, нарушения моторики) [19]. Преобладание агрессивного воздействия над протективными возможностями приводит к развитию острого воспаления и повреждению слизистой оболочки с формированием эрозий и язв [7, 20]. Дополнительный интерес для понимания механизмов развития и прогрессирования кислотозависимых заболеваний представляет выявление особенностей взаимосвязи уровня pH, количественного и качественного состава муцинов защитного слоя слизистой оболочки и микробиоты ЖКТ, что позволит определить дополнительные терапевтические возможности влияния на ее защитные свойства при терапии ИПП.

Большое количество работ посвящено в настоящее время изучению роли микробиоты в развитии заболеваний ЖКТ. *H. pylori* и другие бактерии, находящиеся в желудке, в совокупности играют важную роль в развитии хронического неатрофи-

ческого гастрита, атрофических изменений слизистой оболочки, а в конечном итоге — и рака желудка [22]. Также факторы агрессии и изменения микробиоты приводят к развитию хронического воспаления слизистой оболочки пищевода низкой степени активности, которое способствует пролиферации стволовых клеток, возникновению кишечной метаплазии и развитию пищевода Барретта, повышающего риск возникновения аденокарциномы пищевода [21, 22].

На сегодня ИПП являются основными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Однако в настоящее время накоплено немало данных, свидетельствующих об изменениях микробиоты на всем протяжении ЖКТ при приеме ИПП. Помимо их основного действия (снижение продукции соляной кислоты в желудке), было выявлено влияние ИПП на H^+/K^+ -АТФазу не только париетальных клеток желудка, но и некоторых бактерий и грибов, обладающих АТФазой Р-типа [23]. Кроме того, ИПП могут косвенно влиять на микробиоту ЖКТ посредством изменений pH среды.

Повышение защитных свойств слизистого барьера является важнейшим компонентом лечения кислотозависимых заболеваний. Основным источником защиты слизистой оболочки органов ЖКТ являются секреторные муцины, которые обеспечивают барьерную функцию и поддерживают физико-химические свойства слизи. Установлено, что муцины желудочной слизи способны оказывать двойное влияние на микробиом ЖКТ. С одной стороны, муцины выполняют барьерную функцию: образуют защитный слой между микробиотой и иммунными клетками слизистой оболочки органов ЖКТ и препятствуют нежелательному взаимодействию с патогенными микроорганизмами. С другой стороны, муцины выполняют «пребиотическую» функцию: обеспечивают начальный этап адгезии, создают субстратное обеспечение эпителиоцитов и матрицу, на которой бактерии могут размножаться и существовать [24].

Таким образом, выявление особенностей взаимосвязи микробиоты верхних отделов ЖКТ, количественного и качественного состава слизи и муцинов слизистой оболочки, уровня pH представляет большой интерес для понимания механизмов развития и прогрессирования кислотозависимых заболеваний и позволяет определить дополнительные терапевтические возможности влияния на защитные свойства слизистой оболочки, в том числе при терапии ИПП [24].

Рабепразол (Париет®) обладает дополнительным цитопротективным действием, в том числе стимулирует синтез муцинов, что способствует восстановлению защитного слоя слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [5–7, 18].

Доклад профессора В. И. Симаненкова был посвящен современным тенденциям в терапии кислотозависимых заболеваний и возможностям снижения лекарственной нагрузки. Было подчеркнуто,

что тридцатилетний опыт применения ИПП свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности. Тем не менее в условиях коморбидной патологии и полифармакотерапии (в первую очередь у пожилых пациентов) длительный прием ИПП может сопровождаться нежелательными явлениями и неблагоприятными лекарственными взаимодействиями. Это определяет актуальность мер по снижению лекарственной нагрузки. Для их обозначения используется термин «депрескрайбинг», означающий плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращение приема лекарственных средств, которые потенциально могут причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы. При этом большую важность приобретает вопрос о том, какой препарат из группы ИПП наиболее подходит для длительной терапии. В этом плане несомненный интерес представляет рабепразол (Париет®), поскольку особенности его метаболизма в печени обуславливают благоприятный профиль безопасности и минимизируют количество лекарственных взаимодействий [1].

Процесс депрескрайбинга ИПП включает в себя следующие этапы: тщательный сбор лекарственного анамнеза, выявление в условиях полифармакотерапии лекарственных средств, потенциально не сочетающихся с ИПП, определение возможности прекращения приема лекарственных средств, планирование режима отмены, обеспечение мониторинга и поддержки [25].

К основным вариантам депрескрайбинга ИПП относятся: переход на меньшую (обычно половинную) дозу ИПП, переход с постоянного приема ИПП на режим приема ИПП «по требованию». При этом было показано, что контроль симптомов более эффективен при постоянном приеме половинных доз ИПП. При таком режиме депрескрайбинга ИПП также бывает выше удовлетворенность пациентов лечением [27], хотя режим приема «по требованию» более существенно уменьшает лекарственную нагрузку пациентов.

При проведении депрескрайбинга ИПП ключевую роль играет приверженность пациентов к лечению. Было показано, что наименьшее число обострений развивается при постоянном приеме ИПП, а приверженность к изменению образа жизни бывает наибольшей у пациентов, находящихся на режиме приема ИПП «по требованию» [28]. Алгоритм депрескрайбинга ИПП применим для пациентов, у которых симптомы заболевания не связаны с повышенной кислотностью и отсутствуют показания для пролонгации кислотосупрессивной терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям, например: при наличии гастроэнтерологических симптомов без эндоскопически верифицированных изменений после трехдневного периода отсутствия этих симптомов; при установленном слабощелочном рефлюксе, когда в рефлюктате преобладает содержимое двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой и причиной изжоги

и других симптомов ГЭРБ может быть действие на слизистую оболочку пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов; при постпрандиальном дистресс-синдроме, когда симптомы заболевания связаны с нарушениями моторики желудка; при отсутствии эрозий пищевода, то есть для лечения НЭРБ можно назначить ИПП в половинной дозе, в том числе и «по требованию». При рецидивировании клинических симптомов рассматривается вопрос о возврате к полным дозам ИПП.

Депрескрайбинг не применим у пациентов с пищеводом Барретта, с эрозивным эзофагитом, с кровотечением из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, в том числе у пациентов, принимающих НПВП, с осложненным течением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, с некоторыми другими серьезными патологическими состояниями, связанными с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера — Эллисона и др.) [26].

Доклад профессора А. А. Шептулина и канд. мед. наук Т. Л. Лапиной содержал критическую оценку соотношения «польза-риск» в случаях применения ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний. Как было показано, все нежелательные эффекты применения ИПП можно разделить на 2 группы: связанные с кислотосупрессивным эффектом (например, гипохлоргидрия с последующим повышением риска кишечных инфекций, гипергастринемия с повышением плотности энтерохромаффиноподобных клеток (ECL) в слизистой оболочке желудка) и не связанные с ним (идиосинкразия) [29, 30]. К последней группе относятся также нежелательные явления, обусловленные фармакокинетическим взаимодействием с лекарственными препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450 (CYP450). К таковым, в частности, относится клопидогрел, активность которого при одновременном приеме с ИПП может снижаться [31].

Рабепразол (Париет®) метаболизируется в значительной мере неферментным путем, в результате чего риск лекарственного взаимодействия существенно снижается. Так, при одновременном приеме рабепразола и клопидогрела не было выявлено увеличения индекса реактивности тромбоцитов [32, 33].

Особые фармакокинетические свойства рабепразола делают возможным его назначение пациентам с нарушением функции печени. При этом у пациентов с циррозом печени с незначительно или умеренно выраженными нарушениями ее функции снижать стандартную дозу рабепразола (20 мг) не нужно [34].

Повышение уровня интрагастрального pH в результате применения ИПП имеет обязательным последствием возникновение гипергастринемии, что может привести к гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток (ECL-клеток) [29, 30]. Контролируемые исследования не подтвердили высказывавшиеся опасения о возможности возникновения при длительном приеме ИПП полипов и рака

желудка, а также карциноида. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) эффективности и безопасности поддерживающей терапии эрозивного эзофагита рабепразолом в дозе 20 мг/сут., рабепразолом в дозе 10 мг/сут. и плацебо в течение 5 лет не было выявлено дисплазии эпителиальных клеток, неоплазии, а также признаков гиперплазии ECL-клеток [35].

В последние годы было опубликовано большое число работ, в которых говорилось о многочисленных побочных эффектах ИПП. С их применением связывалось развитие таких заболеваний и осложнений, как пневмония, инфаркт миокарда, гипомagnesия, остеопороз и переломы костей, рак желудка, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, почечная недостаточность, деменция. Подобные сообщения привели к росту уровня тревоги пациентов и, как следствие, необоснованному прерыванию ими приема ИПП в тех случаях, когда они назначались по строгим показаниям [36].

При этом отмечается, что тревога пациентов по поводу побочных эффектов ИПП нередко бывает ложной, поскольку выводы в таких случаях часто основываются на результатах обсервационных (наблюдательных) исследований. Важно помнить, что если отношение шансов (ОШ), полученное по результатам наблюдательных исследований, оказывается <3 , то можно говорить лишь о слабой связи между двумя событиями, носящей в таких случаях мультифакториальный характер, но не о причинной зависимости [36].

Так, например, метаанализ 10 РКИ и 48 наблюдательных исследований, включавших 7643982 больных, показал, что прием ИПП повышает риск развития пневмонии. Однако проведение коррекции с учетом высокой гетерогенности исследований позволило сделать вывод об отсутствии достоверной связи между приемом ИПП и риском развития пневмонии (ОШ = 1,11) [37].

Метаанализ 16 исследований продемонстрировал, что ИПП повышали риск кардиоваскулярных осложнений, но только по данным наблюдательных исследований (ОШ = 1,25). По результатам РКИ этот риск отсутствовал (ОШ = 0,89) [38].

Систематический обзор 15 исследований о связи между приемом ИПП и развитием гипомagnesии, включавших 129347 больных, получавших ИПП, привел к заключению, что общий относительный риск гипомagnesии был невысоким и составил 1,44. После исключения работ с невысоким качеством исследований он снизился еще больше. По результатам систематического обзора был сделан вывод об отсутствии связи между приемом ИПП и возникновением гипомagnesии [39].

Анализ осложнений, приписываемых ИПП, проведенный с помощью оценки критериев, указывающих на наличие причинной связи, свидетель-

ствовал о том, что умеренная положительная связь существует лишь между приемом ИПП и развитием СИБР в тонкой кишке (включая *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь). Связь между приемом ИПП и развитием таких осложнений, как переломы костей, внебольничная пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, оказалась слабой и обусловленной, главным образом, изъянами дизайна исследований. Больные, у которых есть строгие показания к длительному назначению ИПП, должны принимать их в оптимальной эффективной терапевтической дозе, позволяющей поддерживать клиническую, эндоскопическую и морфологическую ремиссию кислотозависимых заболеваний [36].

Доклад доктора мед. наук И.Б. Хлынова был посвящен стратегии выбора ИПП в условиях снижения лекарственной нагрузки. При сравнении фармакокинетических и фармакодинамических особенностей различных ИПП были отмечены преимущества рабепразола. Высокая константа диссоциации (pK_a) и неферментный путь метаболизма, минимально зависящий от системы цитохромов печени, приводят к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, что обеспечивает высокую скорость действия и стойкий антисекреторный эффект с первых суток приема препарата [1, 9–14].

По результатам проведенных метаанализов была доказана высокая эффективность рабепразола (Париет®) в первые сутки терапии ГЭРБ и отмечена наибольшая частота эрадикации инфекции *H. pylori* при применении схем, включавших в качестве ИПП рабепразол [40, 41]. В отличие от большинства других ИПП, генетический полиморфизм CYP2C19 мало влияет на скорость метаболизма и выраженность антисекреторной активности рабепразола, что делает его эффективность предсказуемой вне зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма [1, 42–44].

При обсуждении вопроса о рациональном выборе в клинической практике конкретного препарата из группы ИПП был подчеркнут высокий профиль безопасности рабепразола, подтвержденный длительным наблюдением за пациентами с ГЭРБ, получавшими данный препарат в течение 5 лет [35, 45].

Одним из ключевых защитных факторов при кислотозависимых заболеваниях служит секреция муцинов эпителиоцитами слизистой оболочки желудка и пищевода. Деградация муцинов происходит при приеме НПВП и контаминации слизистой оболочки желудка инфекцией *H. pylori*. Механизм снижения продукции муцинов определяется депрессией простагландинзависимых реакций и активности NO-эргической системы.

Получены убедительные данные о стимулирующем влиянии рабепразола на продукцию муцинов как в экспериментальных условиях, так и в клинических исследованиях [5–7, 46–48]. Значимым выводом научных работ, выявивших данный

плейотропный эффект рабепразола, явилось доказательство увеличения синтеза муцинов слизи пищевода, а также увеличение синтеза муцинов желудка в том числе при приеме НПВП [5–7, 18].

Плейотропный эффект был доказан при применении оригинального рабепразола (Париет®). Гастропротективный и эзофагопротективный механизмы рабепразола связывают с его воздействием на NO-эргическую систему. Второй вероятный путь стимуляции синтеза муцина объясняется особенностями химической структуры молекулы рабепразола (рабепразол имеет длинный гидрофобный радикал — $CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$), определяющей его взаимодействие с гидрофобными структурами клеточной мембраны слизиобразующих клеток. [5–7, 46, 48]. Экспертный совет Российской гастроэнтерологической ассоциации, проведенный в 2016 году, рекомендовал принимать во внимание дополнительные цитопротективные свойства рабепразола (Париет®) при использовании в клинической практике [48].

Таким образом, результаты исследований эффективности, безопасности и плейотропного эффекта рабепразола (Париет®) позволяют считать его преимущества основанием для рационального выбора данного ИПП при проведении основной и поддерживающей терапии кислотозависимых заболеваний, а также при осуществлении стратегии депрескрайбинга ИПП.

В заключение академик РАН В.Т. Ивашкин отметил, что современное лечение гастроэнтерологических заболеваний невозможно себе представить без ингибиторов протонной помпы. Их применение позволило значительно снизить частоту эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, а также кровотечений из верхних отделов ЖКТ у больных ревматологического профиля, принимающих НПВП, и кардиологических пациентов, получающих антикоагулянты и дезагреганты. Благодаря ИПП в прошлое ушли операции (резекция желудка, различные виды ваготомии), проводившиеся ранее при язвенной болезни. Место ИПП в современном арсенале лекарственных средств непоколебимо, а рабепразол можно назвать «молекулой века».

Заключение

1. Эпидемиологические исследования подтверждают широкую распространенность среди населения кислотозависимых заболеваний: язвенной болезни, ГЭРБ, функциональной диспепсии. Кроме того, тенденция к росту применения НПВП и антитромбоцитарных препаратов приводит к увеличению частоты эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, нередко осложняющихся желудочно-кишечными кровотечениями, что делает актуальной задачу оптимизации лечения и профилактики кислотозависимых заболеваний и лекарственно-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Патогенез кислотозависимых заболеваний, а также гастропатии, вызванной приемом НПВП и дезагрегантов, связан с нарушением равновесия между факторами агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что определяет предпочтительность назначения с целью их лечения и профилактики препаратов, не только подавляющих секрецию соляной кислоты, но и обладающих цитопротективным действием.

3. Ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний в настоящее время занимают ИПП, обеспечивающие такую продолжительность повышения рН в просвете пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которая необходима для заживления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.

4. ИПП представляют собой группу лекарственных препаратов, характеризующуюся высоким профилем безопасности. Встречающиеся в литературе работы об их различных побочных эффектах нередко имеют низкую доказательную базу.

5. Иногда в клинической практике ИПП назначаются без достаточных оснований, в очень высокой дозе и в режиме постоянного приема, что делает важной стратегию депрескрайбинга — снижения при наличии соответствующих показаний дозы ИПП до минимальной (оптимальной) эффективной и уменьшения кратности их приема.

6. Повышение эффективности лечения кислотозависимых заболеваний, а также лекарственно индуцированных поражений верхних отделов ЖКТ предполагает выбор препарата из группы ИПП. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики рабепразола (Париет®), заключающиеся в высоком потенциале кислотосупрессии, стойком антисекреторном эффекте с первого дня терапии, неферментном пути метаболизма, а также наличие цитопротективного действия обуславливают высокую эффективность данного препарата и минимальный риск лекарственного взаимодействия. Это позволяет рекомендовать рабепразол (Париет®) для оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе для реализации стратегии депрескрайбинга.

Литература / References

- Marelli S., Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(4):423–35. DOI: 10.1586/egh.12.18
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Kuo C.W., Wang S.S., Hsu W.H., Kuo F.C., Weng B.C., Li C.J., et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter*. 2010;15(4):265–72. DOI: 10.1111/j.1523-5578.2010.00761.x
- McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gispert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–25. DOI: 10.1111/j.1365-2012.05211.x
- Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):322–8. DOI: 10.1023/a:1021983611768
- Guslandi M. Proton Pump Inhibitors and Mucus Secretion. *Dig Dis Sci*. 2010;55(1):217. DOI: 10.1007/s10620-009-1028-5
- Sarosiek I., Olyae M., Majeovski M., Sidorenko E., Roeser K., Wallner G., Sarosiek J. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2137–42. DOI: 10.1007/s10620-008-0589-z
- Weijenborg P.W., Cremonini F., Smout A.J., Brede-noord A.J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):747–57, e350. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x
- Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02160.x
- Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J. Biol Chem*. 1997;272:22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
- Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2001;(234):3–9. DOI: 10.1080/003655201753265389
- Kromer W., Kruger U., Huber R., Hartmann M., Steini-jans V.W. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and control over acid secretion and onset of symptom biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56:57–70. DOI: 10.1159/000028183
- Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum A.L. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
- Horn J. Review article: understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors — focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series*. 2006;2:340–50. DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00065.x
- Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryele-wicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x
- Kastelein F., Spander M.C., Steyerberg E.W., Biermann K., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Bruno M.J. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.014
- Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2
- Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S., et al. Restorative Impact of Rabeprazole on Gastric Mucus and Mucin Production Impairment During Naproxen Administration Its Potential Clinical Significance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):357–65. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3

19. Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus H.L. Gastroenterology, Philadelphia-London: Saunders Elsevier, 1968:420–65.
20. Al-Haddad S., Chang A.C., De Hertogh G., Grin A., Langer R., Sagaert X. et al. Infection and esophageal cancer. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1325:187–6. DOI: 10.1111/nyas.12530
21. Snider E.K., Freedberg D.E., Abrams J.A. Potential role of the microbiome in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2217–25. DOI: 10.1007/s10620-016-4155-9
22. Abreu M.T., Peek R.M. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1534–46. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.001
23. Vesper B.J., Jawdi A., Altman K.W., Haines G.K.III, Tao L., Radosevich J.A. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metabol.* 2009;10:84–9. DOI: 10.2174/138920
24. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(1):78–88. [Rumyantseva D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):78–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88
25. Thompson W., Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm.* 2013;66(3):201–2. DOI: 10.4212/cjhp.v66i3.1261
26. Farrell B., Pottie K., Thompson W., Boghossian T., Pizzola L., Rashid F.J., et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Phys.* 2017;63(5):354–64.
27. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969
28. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(1):29–34. [Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lischuk N.B. Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(1):29–34 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34
29. Helgadottir H., Bjornsson E.S. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5469. DOI: 10.3390/ijms20215469
30. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):182–96. DOI: 10.5056/jnm18001
31. Sibbing D., Morath T., Stegherr J., Braun S., Vogt W., Hadamitzky M., et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009;101:714–9.
32. Sharara A., Malli A., El-Halabi M., Mansour N., Ghaith O., Harb R., et al. The Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms and the concomitant use of rabeprazole or esomeprazole on the anti-platelet action of clopidogrel. *Amer J Gastroenterol.* 2011;106 (Suppl):S37–8.
33. Ahn J.H., Park Y., Bae J.S., Jang J.Y., Kim K.H., et al. Influence of rabeprazole and famotidine on pharmacodynamic profile of dual antiplatelet therapy in clopidogrel-sensitive patients: The randomized, prospective, PROTECT trial. *Platelets.* 2020;31(3):329–36. DOI: 10.1080/09537104.2019.1609667
34. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M., Feletti V., Cecinato P., Lisotti A.F., et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):2980–5. DOI: 10.3748/wjg.14.2980
35. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(3):193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
36. Vaezi N.F., Yang Y.X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitors. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.04
37. Wang C.H., Li C.H., Hsieh R., Fan C.Y., Hsu T.C., Chang W.C., et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):163–72. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577820
38. Batchelor R., Kumar R., Gilmartin-Thomas J.F.M., Hopper L., Kemp W., Liew D. Systemic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(8):780–96. DOI: 10.1111/apt.14955
39. Liao S., Gan L., Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia? An update systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(13):e15011. DOI: 10.1097/MD.00000000000015011
40. McQuaid K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):553–63. DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00023-6
41. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2013;8:e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162
42. Yasuda S., Horai Y., Tomono Y., Nakai H., Yamato C., Manabe K., et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(1):43–154. DOI: 10.1016/0009-9236(95)90192-2
43. Tanaka M., Ohkubo T., Otani K., Suzuki A., Kaneko S., Sugawara K., et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:619–28. DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90081-3
44. Sohn D-R., Kwon J.T., Kim H. K., Ishizaki T. Metabolic disposition of lansoprazole in relation to the S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype status. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(5):574–82. DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90137-5
45. Hughes D., Bodger K., Bytzer P., de Herdt D., Dubois D. Economic analysis of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(10):1031–41. DOI: 10.2165/00019053-200523100-00006
46. Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide: possible involvement of nitric oxide. *Drug Exptl Clin Res.* 2000;26(2):41–45. PMID: 10894554
47. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T., et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest.* 2007;54(1–2):83–90. DOI: 10.2152/jmi.54.83
48. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лопина О.Д., Латина И.Л. и др. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(3):115–6. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L. Trukhmanov A.S., Lapina T.L., et al. The role of protective factors disorders of acid-related diseases pathogenesis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(3):115–6 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: kont07@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: troukh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kont07@yandex.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine Propedeutics and Gastroenterology, A.E.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Vladimir I. Simanenkova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Лопина Ольга Дмитриевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: od_lopina@mail.ru;
119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.12.

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии № 1 с курсом гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2.

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии УКБ № 2; доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Контактная информация: pvpavlov@ya.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Natalya N. Dekhnich — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Therapy; Researcher of Institution of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University.

Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskaya str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Olga D. Lopina — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chair of Biochemistry, Biology Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: od_lopina@mail.ru;
119234, Moscow, Leninskie gory, 1, bld. 12.

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, "Privolzhskiy Research Medical University".

Contact information: al_op@mail.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pojarskiy sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery № 1 with Course of Gastroenterology, Kuban State Medical University.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partisan str., 6, bld. 2.

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Chief of Endoscopy Unit in University Clinical Hospital № 2, Assoc. Prof., Chair of the Surgery, Sklifosovsky, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@ya.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Тарасова Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Контактная информация: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org.0000-0003-4054-9180>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
191014, г. Санкт Петербург, Литейный проспект, д. 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Sergei S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy drive, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Galina N. Tarasova — Dr.Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propedeutics, Rostov State Medical University.
Contact information: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org.0000-0003-4054-9180>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
191014, St. Petersburg, Liteyniy ave., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Dmitrii N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 12.11.2020 Принята: 01.12.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 12.11.2020 Accepted: 01.12.2020 Published: 25.12.2020



Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка

О.В. Ильина^{1,*}, Д.В. Ручкин², И.А. Козырин¹, Ю.А. Степанова²

¹ Клиническая больница № 1 МЕДСИ

Московская область, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Обобщение отечественного и зарубежного опыта применения программы ускоренного восстановления (ПУВ) после радикальных операций на желудке по поводу рака.

Основные положения. В то время как ПУВ успешно применяется в колоректальной хирургии, единого мнения об эффективности и безопасности применения программы в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и в частности хирургии рака желудка (РЖ), нет. Соблюдение рекомендаций общего характера широко применяется в клинической практике, однако соблюдение специфических для хирургии РЖ мероприятий распространено в меньшей степени. В представленном обзоре рассмотрены специфические для хирургии РЖ мероприятия: периоперационная нутритивная поддержка, хирургический доступ, раннее начало перорального питания, отказ от рутинной установки назогастральных и назоюнональных зондов и дренажей, аудит результатов. К специфическим для хирургии РЖ мероприятиям необходимо отнести раннее выявление послеоперационных осложнений, и в частности несостоятельности эзофагоюноанастомоза, как условие безопасного применения ПУВ и раннего начала перорального питания.

Заключение. Результаты исследований указывают на улучшение ближайших результатов хирургического лечения РЖ и повышение качества жизни пациентов при применении ПУВ. Влияние ПУВ на отдаленные результаты лечения в настоящий момент не изучено. Однако следует ожидать, что благодаря снижению числа и тяжести осложнений в раннем послеоперационном периоде ПУВ улучшает онкологические результаты лечения.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, программа ускоренного восстановления, С-реактивный белок

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ильина О.В., Ручкин Д.В., Козырин И.А., Степанова Ю.А. Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):19–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-19-27>.

Enhanced Recovery in Surgery for Gastric Cancer

Olga V. Ilyina^{1,*}, Dmitry V. Ruchkin², Ivan A. Kozyrin¹, Yulia A. Stepanova²

¹ MEDSI Clinical Hospital No. 1

Moscow Region, Russian Federation

² A.V. Vishnevsky Institute of Surgery

Moscow, Russian Federation

Aim. A summarising review of national and international practices in enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastric cancer.

Key points. Although ERAS is a routine protocol in colorectal surgery, little agreement exists on its effectiveness and safety in upper gastrointestinal surgery, particularly, for gastric cancer (GC). General recommendations are being widely followed in clinical practice, whilst the adherence to GC-specific measures is still limited. The review highlights the specific measures of perioperative nutrition, surgical approach, early postoperative diet, phase-out of routine nasogastric or nasojejunal tubes, audit of results. The GC-specific protocols include the early detection of postoperative complications, especially the oesophagojejunal anastomosis leakage, to facilitate the ERAS safety and early oral nutrition.

Conclusion. Current evidence suggests a strong association of ERAS with improved outcomes and quality of life in the early postoperative period. The long-term impact of ERAS remains understudied but is expected to reduce complications and their severity in oncological surgery.

Keywords: gastric cancer, gastrectomy, enhanced recovery after surgery, C-reactive protein

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ilyina O.V., Ruchkin D.V., Kozyrin I.A., Stepanova Yu.A. Enhanced Recovery in Surgery for Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):19–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-19-27>.

Программа ускоренного восстановления (Fast Track, Enhanced Recovery After Surgery) в хирургии представляет собой мультидисциплинарный, основанный на принципах доказательной медицины подход к ведению пациентов в периоперационном периоде, направленный на ускоренное функциональное восстановление, снижение рисков хирургического вмешательства, сокращение продолжительности и стоимости госпитализации. ПУВ разработана в конце 1990-х годов с целью снижения периоперационного физиологического и психологического стресса и послеоперационных осложнений у пациентов после плановых хирургических вмешательств на органах брюшной полости и грудной клетки [1]. Внедрение ПУВ в колоректальной хирургии позволило после резекции ободочной кишки сократить продолжительность госпитализации до 2–4 дней и затраты на лечение без увеличения числа послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным ведением [2, 3]. В хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ПУВ применяется реже, что обусловлено высокой частотой послеоперационных осложнений. В среднем частота осложнений после плановой радикальной гастрэктомии (ГЭ) составляет 20–46%, летальных исходов — 0,8–10%, продолжительность госпитализации — 8–13 дней [4, 5]. Высокие риски послеоперационных осложнений могут вызывать сомнения в безопасности и целесообразности применения ПУВ в хирургии РЖ. Однако все больше исследований показывают, что применение ПУВ в хирургии РЖ позволяет снизить частоту осложнений, продолжительность и стоимость госпитализации без увеличения риска для пациентов [6–9].

В 2014 г. Обществом по ускоренному восстановлению после операций (ERAS Society) на основании анализа публикаций о результатах планового хирургического лечения РЖ с 1985 по 2013 г. представлены рекомендации по ведению пациентов после ГЭ [10]. Рекомендации включают 25 пунктов, из которых 17 относятся к рекомендациям общего характера и 8 являются специфическими для хирургии РЖ. Основные рекомендации общего характера соблюдаются в большинстве хирургических отделений. К ним относятся: предоперационное консультирование, отказ от механической очистки кишечника перед операцией, отказ от предоперационного голодания, предоперационная углеводная нагрузка, поддержание нормотермии в процессе операции, цель-ориентированная инфузионная терапия, ранняя мобилизация и раннее удаление мочевого катетера. К специфическим для хирургии РЖ мероприятиям относятся предоперационная коррекция питательного статуса и раннее начало перорального пита-

ния, мини-инвазивный доступ, отказ от рутинной установки зондов и дренажей, аудит результатов [10]. Несмотря на то что с момента публикации рекомендаций по применению программы ускоренного восстановления в хирургии РЖ прошло более пяти лет и практически каждое исследование и метаанализ указывают на преимущества и безопасность ПУВ, нельзя сказать, что программа в целом внедрена в клиническую практику. Изучение результатов применения ПУВ в разных странах выявило тенденцию к более полному соблюдению рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ мероприятий.

В данном обзоре мы рассмотрим специфические для хирургии РЖ рекомендации. Мы считаем, что к специфическим для хирургии РЖ мероприятиям также необходимо отнести раннее выявление послеоперационных осложнений, и в частности несостоятельности эзофагоjejунанастомоза (ЭЕА), как условие безопасного применения ПУВ, раннего начала перорального питания и ранней выписки пациента из стационара.

Предоперационная коррекция питательного статуса

Пациенты с РЖ находятся в группе риска по развитию недостаточности питания еще до операции, что связано как с особенностями самой опухоли, так и побочными эффектами предоперационной химиотерапии (дисфагией, мальабсорбцией, мальдигестией, мукозитом). Исходная недостаточность питания ассоциирована с повышенным риском осложнений и летальности в послеоперационном периоде, снижением толерантности к противоопухолевому лечению и качества жизни, увеличению затрат на лечение [11]. Оценка недостаточности питания, риска ее развития и подбор способов ее коррекции должны проводиться на амбулаторном этапе начиная с момента первого обращения пациента за специализированной медицинской помощью.

Среди всех скрининговых инструментов недостаточности питания лучшим предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде является Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) — калькулятор, основанный на оценке индекса массы тела (ИМТ), объема употребляемой пищи, непреднамеренной потери массы тела в течение последних 3 месяцев и тяжести заболевания [12]. При выявлении дефицита питания необходимо отложить плановое хирургическое вмешательство по крайней мере на 7–10 дней для проведения нутритивной поддержки (НП). При наличии умеренной или выраженной недостаточности питания периоперационная НП в течение 7 дней до и после операции улучшает питательный статус, эф-

фективно снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений (пневмония и раневые осложнения) и улучшает восстановление пациентов с нутритивной недостаточностью [13, 14]. Предоперационное иммунное питание может приводить к снижению инфекционных осложнений у пациентов с исходной нутритивной недостаточностью питания, но уровень доказательности низкий [10]. Согласно рекомендациям ESPEN одним из критериев риска развития недостаточности питания в послеоперационном периоде является ожидаемый период голодания более 5 дней или потребление пищи менее 50% от рекомендованного объема в течение 7 дней и более [14]. Мы считаем, что пациенты с РЖ и раком пищевода (РП) даже без исходного нарушения питательного статуса относятся к группе риска развития недостаточности питания в послеоперационном периоде, поэтому им показано проведение НП до начала лечения. Предоперационная НП предполагает использование гиперкалорийных питательных смесей с повышенными вкусовыми качествами (сипинги) [15, 16]. Рекомендуемый протокол предоперационной НП предусматривает проведение сипингового питания из расчета 25 ккал/кг веса тела в сут., что составляет около 400–600 мл ежедневно в течение 7–14 дней до операции [14, 15]. При невозможности перорального питания проводится частичное или полное парентеральное питание с учетом энергетических потребностей [17].

Хирургический доступ и минимизация операционной травмы

Одним из основных требований ПУВ является минимизация операционной травмы, что достигается прецизионной диссекцией, использованием современных технологий визуализации и гемостаза. В ряде случаев минимизация операционной травмы может быть достигнута применением лапароскопического доступа. Лапароскопический доступ характеризуется меньшей кровопотерей, обеспечивает более быстрое функциональное восстановление и меньшую интенсивность болевого синдрома при большей продолжительности операции [18]. Наиболее обсуждаемым в хирургии РЖ вопросом является адекватность лапароскопических вмешательств с точки зрения онкологических исходов лечения. Крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) подтверждают безопасность и онкологическую адекватность лапароскопической хирургии раннего и местнораспространенного РЖ как при выполнении дистальной резекции желудка (ДРЖ), так и гастрэктомии (ГЭ), в том числе после предоперационной химиотерапии [19–24]. Лапароскопическая ГЭ является трудным с технической точки зрения вмешательством с возможно большей частотой несостоятельности эзофагоэноанастомоза, поэтому ее безопасное выполнение обеспечено в высокоспециализированных центрах с большим опытом таких операций.

У пациентов с ожирением лапароскопический доступ сопровождается большим числом технических трудностей: в 6 раз чаще необходимо расширение мини-лапаротомного доступа или конверсия на лапаротомию, чаще — реконструкция на Ру-петле, выше доля послеоперационных осложнений в течение 30 дней [25, 26]. Ряд исследований показал, что избыточный вес (ИМТ более 25 кг/м²) как фактор риска осложнений ассоциирован с большей продолжительностью операции, двукратным повышением риска несостоятельности ЭЕА и раневых осложнений, более высокой частотой сердечно-легочных осложнений и внутрибрюшных абсцессов в послеоперационном периоде [27, 28].

Метод реконструкции после ДРЖ и ГЭ является важным фактором, влияющим на раннее восстановление и качество жизни после операции. Реконструкция по Бильрот I является более быстрой, физиологичной и сопровождается меньшей частотой гастростаза по сравнению с реконструкцией на Ру-петле. Реконструкция на Ру-петле сопровождается меньшей частотой рефлюкса желчи и гастрита культи желудка по сравнению с реконструкцией по Бильрот I и Бильрот II [29, 30]. При раннем раке тела желудка может выполняться резекция желудка с сохранением привратника, что является функционально обоснованным и позволяет предотвратить демпинг-синдром и рефлюкс желчи [31]. Основным фактором, снижающим качество жизни в отдаленные сроки после резекции желудка или ГЭ, является недостаточность питания, которая развивается вследствие отключения начальных отделов тонкой кишки из пищеварения [32–35]. Восстановление дуоденального пассажа и формирование пищевых резервуаров в начальном отделе тощей кишки позволяют снизить проявления постгастрэктомического синдрома [32, 36, 37]. Персонализированная НП с включением смесей для энтерального питания позволяет купировать проявления синдрома нарушенного пищеварения, улучшить питательный статус и качество жизни пациентов [33].

ПУВ может одинаково безопасно применяться как после открытых, так и после лапароскопических операций. Метаанализ Q. Liu et al., включивший 6 РКИ из Китая и Южной Кореи, показал, что при применении ПУВ после лапароскопических ДРЖ и ГЭ отмечалось более раннее отхождение газов и стула, более низкий уровень С-реактивного белка и более низкие затраты на лечение без увеличения частоты послеоперационных осложнений [9]. Проспективное исследование европейских авторов M. Pisarska et al. также продемонстрировало приемлемые результаты сочетания ПУВ с лапароскопическим доступом при ГЭ: при степени соблюдения ПУВ 79,6 ± 14,5%, 56,6% пациентов удовлетворительно перенесли начало перорального питания на 1-й послеоперационный день (ПОД), частота повторных госпитализаций

в течение 30 дней составила 9,4%, частота осложнений III–V ст. по Clavien – Dindo – 13,2%, частота несостоятельности ЭЕА – 9,4% [38].

Отказ от рутинной установки зондов и дренажей

Рекомендации Общества ERAS с высокой степенью доказательности предусматривают отказ от рутинного дренирования брюшной полости и установки назогастральных или назоюнальных зондов на операции [10]. Результаты метаанализов J. Ding et al. и L. Wang et al. показали, что подавляющее большинство исследователей из Южной Кореи и Китая не устанавливают в рутинном порядке дренажи и зонды [7, 8]. Европейские авторы придерживаются дренирования брюшной полости с ранним удалением дренажа [39, 40].

Раннее начало перорального питания

Результаты метаанализов рандомизированных исследований демонстрируют безопасность и клинические преимущества сокращения периода голодания после операций на желудке [41, 42]. Энтеральное питание может быть начато в течение 6–12 часов после операции до восстановления адекватной перистальтики [43]. В целом под ранним началом перорального питания следует понимать употребление прозрачных жидкостей с 0–1-го ПОД и постепенное расширение диеты на 2–3-й ПОД. Рекомендации Общества ERAS предусматривают прием жидкостей и жидкой пищи по желанию пациента с 1-го ПОД с последующим постепенным увеличением объема по переносимости [10]. Независимо от объема резекции желудка раннее пероральное питание переносится удовлетворительно, не сопровождается увеличением числа осложнений, в том числе несостоятельности ЭЕА, и повторных госпитализаций и характеризуется статистически значимым увеличением скорости восстановления моторной функции ЖКТ и снижением продолжительности госпитализации [41]. K. Willcutts et al. по результатам систематического обзора и метаанализа 15 исследований, включивших 2112 пациентов после операций на верхних отделах ЖКТ, показали, что при начале перорального приема прозрачных жидкостей на 0–1-й ПОД и пищи на 1–3-й ПОД средние сроки госпитализации ниже, чем при стандартном начале питания на 5–6-й ПОД ($p < 0,001$). При этом не выявлено значимой разницы в частоте несостоятельности анастомоза, пневмонии, повторной установки назогастрального зонда, повторных операций, повторных госпитализаций, летальных исходов [42].

Результаты мультицентрового РКИ NUTRI-ENT II показали, что начало перорального приема жидкой пищи на 1-й ПОД после мини-инвазивной эзофагэктомии не оказало статистически значимого влияния на скорость функционального восстановления и характер осложнений, в том числе частоту несостоятельности анастомоза [44]. В то же

время суточный калораж при пероральном питании, начатом с 1-го ПОД, был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе пациентов, получавших энтеральное питание через еюностому и начавших пероральное питание на 5-й ПОД (1220 и 1936 ккал соответственно, $p < 0,001$).

Раннее начало перорального питания предпочтительнее для пациентов. Проспективное РКИ в колоректальной хирургии показало более высокую степень удовлетворенности пациентов по визуальной аналоговой шкале, которые начали прием жидкости с 1-го ПОД с последующим переходом на стандартную диету, по сравнению с пациентами, которые начали прием жидкости и пищи только после восстановления перистальтики кишечника [45]. H. Nur et al. показали, что при начале приема жидкой пищи на 1-й ПОД и мягкой пищи на 3-й ПОД пациенты отмечали улучшение качества жизни в ранние сроки после операции за счет снижения утомления ($p = 0,007$), тошноты и рвоты ($p = 0,048$) [46].

Таким образом, начатое на 1–3-й ПОД пероральное питание сопровождается большей удовлетворенностью пациента без увеличения частоты осложнений, но в то же время может оказаться недостаточным и не обеспечить целевой калораж. В послеоперационном периоде для избежания недостаточности питания необходим контроль объема и калоража потребляемой пищи. При выявлении недостаточности перорального питания необходимо своевременное дополнительное назначение сипинговых смесей или парентерального питания до достижения целевого калоража [14, 17].

C-реактивный белок в диагностике осложнений

Одним из главных условий безопасного применения ПУВ является раннее выявление возможных осложнений и принятие соответствующих мер. Наиболее грозным осложнением в хирургии РЖ является несостоятельность ЭЕА, частота которой, по данным разных авторов, составляет от 1,1 до 16,2% [47–50]. В структуре локальных инфекционных осложнений после ГЭ инфильтраты и абсцессы составляют от 1,4 до 5,5% [5, 49]. По данным В.Е. Волкова и соавт., основными причинами формирования внутрибрюшных абсцессов явились несостоятельность ЭЕА и панкреатическая фистула [5]. Клиническая картина послеоперационных инфекционных осложнений может быть стертой, специфические симптомы развиваются на 7–10-й ПОД. Прогностическим маркером инфекционных осложнений в послеоперационном периоде является нарастание концентрации C-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, определение уровня которого служит дешевым, простым и доступным в рутинной практике лабораторным тестом. В послеоперационном периоде во всех случаях резкое увеличение концентрации СРБ отмечается в течение первых шести часов по-

сле хирургического вмешательства, достигая пика ко 2–3-му ПОД [51, 52]. При развитии инфекционного процесса отмечается более высокий уровень СРБ и его последующее нарастание по сравнению с неосложненным послеоперационным периодом [51, 52]. Нарастание концентрации СРБ в динамике позволяет с высокой степенью уверенности выявлять инфекционные осложнения до развития клинических проявлений и менять тактику лечения. По данным исследований, пороговый уровень СРБ для несостоятельности ЭЕА составляет 180 мг/л и более на 3-й ПОД, если исключены иные осложнения инфекционного генеза [53, 54].

При неосложненном послеоперационном периоде при применении ПУВ отмечается снижение уровня СРБ, а также других цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-6), что свидетельствует о меньшем стресс-ответе организма на хирургическое вмешательство [8, 9, 55].

ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста

Особый интерес и актуальность представляет возможность применения ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, возраст старше 60 лет является пожилым, а возраст старше 75 лет — старческим. По данным А. Д. Каприна и соавт., в 2018 г. в России РЖ занял третье место по заболеваемости в возрастной группе 70–74 года, составив 6,34%, и второе место в возрастной группе старше 85 лет, составив 8,37% [56]. В РОНЦ им. Н. Н. Блохина за период с 1990 по 2010 г. доля оперированных по поводу РЖ пациентов старческого возраста (75–89 лет) увеличилась почти в 3 раза (с 2,8 до 7,8%) [35].

Возраст не является самостоятельным фактором риска осложнений. С возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, которое прямо пропорционально риску послеоперационных осложнений [57]. Частота саркопении у пациентов с РЖ старше 65 лет составляет около 30%. В группах возрастных пациентов индекс коморбидности Чарлсон >2 в сочетании с астенией и саркопенией являются независимыми факторами риска послеоперационных осложнений (>IIa степени по Clavien — Dindo) и предикторами госпитальной летальности [58]. По данным Т. Hayashi et al., в Японии среди пациентов старческого возраста (медиана 82 года) летальность достигает 3,6%, а частота тяжелых осложнений (≥ 3 по шкале Clavien — Dindo) — 8,4% [59]. Однако при более высокой частоте послеоперационных осложнений пациенты старше 80 лет имеют сравнимую канцерспецифическую выживаемость [60].

Ряд публикаций освещает особенности ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста. J. Bu et al. на примере лечения 256 пациентов моложе и старше 75 лет показали, что у более молодых пациентов применение ПУВ после откры-

тых операций на желудке привело более раннему восстановлению перистальтики и уменьшению длительности пребывания в стационаре. Однако применение ПУВ у пациентов старше 75 лет сопровождалось повышением частоты повторной госпитализации с 5 до 19% ($p = 0,013$). Среди более старых пациентов раннее начало перорального питания ассоциировалось с более высокой частотой тошноты, рвоты, гастростаза, динамической кишечной непроходимости [61]. G. Liu et al. на примере небольшой группы пациентов пожилого возраста (84 пациента старше 60 лет) продемонстрировали, что сочетание ПУВ с лапароскопическим доступом при ГЭ позволяет достичь более быстрого восстановления функции кишечника, сокращения продолжительности госпитализации и стоимости лечения без увеличения числа осложнений по сравнению с открытым доступом и стандартным ведением [62].

Метаанализ Y. Pan et al. 11 исследований, включивших 3275 пациентов из Кореи и Японии, показал, что у больных старческого возраста, по сравнению с более молодыми, вне ПУВ лапароскопический доступ сопровождался замедленным восстановлением перистальтики кишечника, более высоким риском общих послеоперационных, нехирургических и легочных осложнений, увеличением продолжительности госпитализации [63]. При этом в группе пациентов старческого возраста отмечены меньшая продолжительность операций ($p = 0,002$) и меньшее число удаленных лимфоузлов ($p = 0,001$). Порог старческого возраста в 5 исследованиях составил 70 лет, а в 1 исследовании — 65 лет.

При планировании ГЭ у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо учитывать, что у таких пациентов тяжелые постгастрэктомические нарушения на фоне сниженного резерва организма затрудняют адекватное восстановление и приводят к значительному ухудшению качества жизни и функционального статуса в течение года после операции [35].

Таким образом, для пациентов пожилого и старческого возраста, особенно с низким функциональным статусом, предпочтительным будет применение персонализированного подхода вместо стандартизированного.

Аудит результатов и оценка качества жизни

Систематическая оценка результатов хирургического лечения в рамках ПУВ и степени соблюдения ПУВ позволяет улучшить результаты лечения [64]. В пациент-центрированном подходе важно оценивать субъективные показатели удовлетворенности пациента лечением и качество жизни после операции. D. Li et al. по результатам обзора 15 публикаций показали, что применение ПУВ в колоректальной хирургии не снижает удовлетворенность пациентов лечением и качество жизни по сравнению со стандартным подходом [65]. Проведенный L. Wang et al. метаанализ 13 РКИ,

сравнивающих применение ПУВ со стандартным подходом в хирургии РЖ, выявил 2 исследования, оценивающих качество жизни после операции [8, 55, 66]. В ранние сроки (2 нед.) после операции качество жизни при применении ПУВ было значительно выше, чем стандартном подходе ($p = 0,008$) [8]. Влияние ПУВ на качество жизни в отдаленные сроки после операции пока не исследовано.

Опыт показывает, что активный контакт с пациентом после выписки позволяет не только оценивать результаты лечения, но и своевременно выявлять возможные осложнения.

Обсуждение

Следует отметить, что концепция ПУВ заключается не в отказе от установки дренажей, зонда или выбора лапароскопического доступа. ПУВ, в первую очередь, это сложная многокомпонентная система, основанная на понимании нормальной физиологии и патофизиологических реакций, развивающихся в ответ на операционную травму. Сложность ПУВ заключается также в том, что для оценки комплексного взаимодействия компонентов программы необходима оценка вклада отдельных компонентов в успех программы в целом.

При оценке результатов применения ПУВ в хирургии РЖ необходимо учитывать, что большинство исследований проведены в странах Азии (Южная Корея, Китай, Япония) [7–9]. Для этих стран характерны низкая распространенность ожирения и сопутствующих заболеваний. В связи с конституциональными особенностями популяции снижен порог ИМТ для ожирения ($>25 \text{ кг/м}^2$). В некоторых публикациях азиатских авторов в группу старческого возраста включены пациенты старше 70 или даже 65 лет [63]. В большинстве РКИ в группы сравнения включены пациенты после неравнозначных по объему операций (ГЭ, ДРЖ, проксимальная резекция желудка, пилоруссохраняющая резекция желудка), что затрудняет интерпретацию результатов.

В Южной Корее благодаря программе онко-скрининга преобладает ранний рак дистальных отделов желудка. По данным К. Kim et al., доля дистальной резекции желудка при открытых операциях составляет 72,9%, при лапароскопических — 81,6%, при роботических — 75,0% [49]. Учитывая распространенность раннего РЖ и опыт крупных хирургических центров, частота осложнений I–II ст. по Clavien — Dindo после дистальной резекции желудка не превышает 5,5%, а осложнений IIIb–V ст. — 0,6% [49].

В проспективном исследовании М. Pisarska et al., оценивающим результаты лапароскопической ГЭ в рамках ПУВ, почти половине (47,2%) пациентов диагностировали РЖ III ст., 32 (60,4%) из 53 пациентов проводили предоперационную химиотерапию [38]. В популяционном исследовании Итальянской группы по изучению РЖ выявлено,

что из 290 пациентов, у которых применялась ПУВ, у 47,2% диагностировали РЖ III ст., у 30% провели предоперационную химиотерапию, у 73% было более 2 сопутствующих заболеваний [40]. У таких пациентов следует ожидать более высокую частоту послеоперационных осложнений, что заставляет европейских коллег с осторожностью относиться к применению специфических компонентов ПУВ в своей практике, таких как отказ от дренирования брюшной полости и раннее начало перорального питания.

Несмотря на консерватизм подходов к периоперационному ведению в хирургии РЖ, мультикомпонентная ПУВ может быть гибко подстроена под любые условия, как показывает опыт российских авторов [39]. Внедрение ПУВ — сложный, многоступенчатый процесс. Отклонение от ПУВ неизбежно на ранних этапах его внедрения. М. Pedziwiatr et al. показали, что по мере освоения протокола ПУВ в колоректальной хирургии в течение года средняя степень соблюдения ПУВ возросла с 65 до 89,6% с параллельным снижением частоты послеоперационных осложнений с 56 до 9,4% [64]. Аналогичные данные следует ожидать в хирургии РЖ. L. Gianotti et al. показали, что соблюдение ПУВ более чем на 70% сокращает риск повторной госпитализации [40].

Исходя из того что послеоперационные осложнения статистически значимо снижают общую, безрецидивную и канцер-специфическую выживаемость [67], следует предполагать, что ПУВ улучшает онкологические результаты лечения за счет уменьшения числа осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Применение специализированных для хирургии РЖ компонентов ПУВ благоприятно влияет на результаты лечения пациентов в ближайшем послеоперационном периоде. Главным требованием безопасного применения ПУВ является своевременное выявление послеоперационных осложнений и коррекция тактики лечения. Следует ожидать, что благодаря снижению частоты и тяжести послеоперационных осложнений ПУВ улучшит онкологические результаты лечения.

Литература / References

1. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630–41. DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8
2. Greco M., Capretti G., Beretta L., Gemma M., Pecorelli N., Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014;38(6):1531–41. DOI: 10.1007/s00268-013-2416-8
3. Stone A.B., Grant M.C., Wu C.L., Wick E.C. Enhanced Recovery after Surgery for Colorectal Surgery: A Review of the Economic Implications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(2):129–33. DOI: 10.1055/s-0038-1676478
4. Feng F., Ji G., Li J.-P., Li X.-H., Shi H., Zhao Z.-W., et al. Fast-track surgery could improve postoperative re-

- covery in radical total gastrectomy patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19(23):3642–8. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3642
5. Волков В.Е., Волков С.В., Игонин Ю.А., Чеснокова Н.Н. Диагностика и лечение гнойно-септических осложнений у больных, перенесших гастрэктомию. Вестник Чувашского университета. 2014;2:199–205. [Volkov V.E., Volkov S.V., Igonin Yu.A., Chesnokova N.N. Diagnostic and treatment of septic complications after total gastrectomy. *Vestn Chuvashskogo Univ.* 2014;2:199–205 (In Russ.).]
 6. Beamish A.J., Chan D.S.Y., Blake P.A., Karan A., Lewis W.G. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg.* 2015;19:46–54. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021
 7. Ding J., Sun B., Song P., Liu S., Chen H., Feng M., et al. The application of enhanced recovery after surgery (ERAS)/fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(43):75699–711. DOI: 10.18632/oncotarget.18581
 8. Wang L.H., Zhu R.F., Gao C., Wang S.L., Shen L.Z. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1562–78. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1562
 9. Liu Q., Ding L., Jiang H., Zhang C., Jin J. Efficacy of fast track surgery in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2018;50:28–34. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.12.026
 10. Mortensen K., Nilsson M., Slim K., Schäfer M., Mariette C., Braga M., et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014;101(10):1209–29. DOI: 10.1002/bjs.9582
 11. Van Stijn M.F.M., Korkic-Halilovic I., Bakker M.S.M., Van Der Ploeg T., Van Leeuwen P.A.M., Houdijk A.P.J. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: A systematic review. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(1):37–43. DOI: 10.1177/0148607112445900
 12. Lawson C.M., Daley B.J., Sams V.G., Martindale R., Kudsk K.A., Miller K.R. Factors that impact patient outcome: nutrition assessment. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(5, suppl):30S–8. DOI: 10.1177/0148607113499372
 13. Wu G.H., Liu Z.H., Wu Z.H., Wu Z.G. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(15):2441–4. DOI: 10.3748/wjg.v12.i15.2441
 14. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
 15. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга). Исследования и практика в медицине. 2015;2(3):82–8. [Khomjakov V.M., Ermoshina A.D. Correction of malnutrition in cancer patients with oral supplements (siping). *Res Pract Med J.* 2015;2(3):82–8 (In Russ.).]
 16. Завьялова А.Н. Энтеральное питание как компонент в базисной терапии онкологических пациентов. Медицинский алфавит. 2016;1(25(288)):62–5. [Zavyalova A.N. Enteral nutrition in basic cancer therapy. *Medical Alphabet* 2016;1(25(288)):62–5 (In Russ.).]
 17. Braga M., Ljungqvist O., Soeters P., Fearon K., Weimann A., Bozzetti F., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr.* 2009;28(4):378–86. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.002
 18. Chen K., Pan Y., Cai J.Q., Xu X.W., Wu D., Mou Y.P. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15867–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15867
 19. Park D.J., Han S.U., Hyung W.J., Kim M.C., Kim W., Ryu S.Y., et al. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: A large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc.* 2012;26(6):1548–53. DOI: 10.1007/s00464-011-2065-7
 20. Kim H.H., Han S.U., Kim M.C., Kim W., Lee H.J., Ryu S.W., et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival among Patients with Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):506–13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6727
 21. Beyer K., Baukloh A.K., Kamphues C., Seeliger H., Heidecke C.D., Kreis M.E., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):1–19. DOI: 10.1186/s12957-019-1600-1
 22. Katai H., Mizusawa J., Katayama H., Morita S., Yamada T., Bando E., et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):4020. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4020
 23. Yu J., Huang C., Sun Y., Su X., Cao H., Hu J., et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(20):1983–92. DOI: 10.1001/jama.2019.5359
 24. Lee H.-J., Hyung W.J., Yang H.-K., Han S.U., Park Y.-K., An J.Y., et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg.* 2019;270:983–91. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003217
 25. Jung J.H., Ryu S.Y., Jung M.R., Park Y.K., Jeong O. Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer in morbidly obese patients in South Korea. *J Gastric Cancer.* 2014;14(3):187–95. DOI: 10.5230/jgc.2014.14.3.187
 26. Chen K., Pan Y., Zhai S., Cai J., Chen Q., Chen D., et al. Laparoscopic gastrectomy in obese gastric cancer patients: a comparative study with non-obese patients and evaluation of difference in laparoscopic methods. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):78. DOI: 10.1186/s12876-017-0638-1
 27. Kulig J., Sierzega M., Kolodziejczyk P., Dadan J., Drews M., Fraczek M., et al. Implications of overweight in gastric cancer: A multicenter study in a Western patient population. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(10):969–76. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.07.007
 28. Kunisaki C., Makino H., Takagawa R., Kimura J., Ota M., Ichikawa Y., et al. A systematic review of laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(2):218–26. DOI: 10.1007/s10120-015-0474-3
 29. Xiong J.-J., Altaf K., Javed M.A., Nunes Q.M., Huang W., Mai G., et al. Roux-en-Y versus Billroth I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):1124–34. DOI: 10.3748/wjg.v19.i7.1124
 30. Cai Z., Zhou Y., Wang C., Yin Y., Yin Y., Shen C., et al. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10823. DOI: 10.1097/MD.00000000000010823
 31. Oh S.-Y., Lee H.-J., Yang H.-K. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2016;16(2):63–71. DOI: 10.21037/tgh.2016.05.05
 32. Магомедов С.М. Питательный статус и качество жизни пациентов после пилоруссохраняющей гастрэктоми. Современные проблемы науки и образования. 2012;5:12. [Magomedov S.M. Nutritional status and quality of life in patients with pyloric sphincter-preserving gastrectomy. *Current Issues in Science and Education.* 2012;5:12 (In Russ.).]

33. Хомичук А.Л. Динамика клинико-метаболических показателей у больных после гастрэктомии в процессе персонализированной диетотерапии с включением энтерального питания. Российский медицинский журнал. 2013;5:19–23. [Khomichuk A.L. Clinical metabolic dynamics after gastrectomy in personalised dietary therapy with enteral nutrition. Russ Med J. 2013;5:19–23 (In Russ.).]
34. Lee S.S., Chung H.Y., Kwon O.K., Yu W. Long-term quality of life after distal subtotal and total gastrectomy symptom and behavior-oriented consequences. Ann Surg. 2016;263(4):738–44. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001481
35. Неред С.Н., Стилиди И.С., Рохоев Г.А. Качество жизни больных старческого возраста после хирургического лечения по поводу рака желудка. Российский онкологический журнал. 2017;22(6):313–5. [Nered S.N., Stiliidi I.S., Rohoev G.A. Quality of life in elder patients after surgery for stomach cancer. Russ J Oncol. 2017;22(6):313–5 (In Russ.).]
36. Олексенко В.В., Ефетов С.В., Захаров В.А., Алиев К.А., Аль-Нсоур Д.М. Функциональные результаты реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии (с комментарием). Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2017;(1):36–41. [Oleksenko V.V., Efetov S.V., Zakharov V.A., Aliev K.A., Al-Nsour D.M. Functional digestive tract reconstruction after gastrectomy (commented). Surgery. A N.I. Pirogov Journal. 2017;(1):36–41. DOI: 10.17116/hirurgia2017136-41 (In Russ.).]
37. Ручкин Д.В., Козлов В.А., Нуткин А.А. Реконструктивные операции на желудке (обзор литературы, собственный опыт). Высокотехнологичная медицина. 2019;2:4–13. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A., Nitkin A.A. Reconstructive gastric surgery (a review, own experience). High-technology Medicine. 2019;2:4–13 (In Russ.).]
38. Pisarska M., Pedziwiatr M., Major P., Kislewski M., Migaczewski M., Rubinkiewicz M., et al. Laparoscopic gastrectomy with enhanced recovery after surgery protocol: Single-center experience. Med Sci Monit. 2017;23:1421–7. DOI: 10.12659/MSM.898848
39. Хороненко В.Э., Хомяков В.М., Баскаков Д.С., Рябов А.Б., Донскова Ю.С., Алексин А.А. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике. Доктор.Ру. 2016;12–1(129):53–8. [Khoronenko V.E., Khomyakov V.M., Baskakov D.S., Ryabov A.B., Donskova Yu.S., Aleksin A.A. Early rehabilitation in oncological surgery. Doctor.Ru. 2016;12–1(129):53–8 (In Russ.).]
40. Gianotti L., Romario U.F., De Pascale S., Weindelmayer J., Mengardo V., Sandini M., et al. Association Between Compliance to an Enhanced Recovery Protocol and Outcome After Elective Surgery for Gastric Cancer. Results from a Western Population-Based Prospective Multicenter Study. World J Surg. 2019;43(10):2490–8. DOI: 10.1007/s00268-019-05068-x
41. Liu X., Wang D., Zheng L., Mou T., Liu H., Li G. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014;9(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0112062
42. Willcutts K.F., Chung M.C., Erenberg C.L., Finn K.L., Schirmer B.D., Byham-Gray L.D. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery. Ann Surg. 2016;264(1):54–63. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001644
43. Gabor S., Renner H., Matzi V., Ratzenhofer B., Lindenmann J., Sankin O., et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. Br J Nutr. 2005;93(4):509–13. DOI: 10.1079/BJN20041383
44. Berkelmans G.H.K., Fransen L.F.C., Dolmans-Zwartjes A.C.P., Kouwenhoven E.A., Van Det M.J., Nilsson M., et al. Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy (NUTRIENT II trial): An International, Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2020;271(1):41–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003278
45. Nematithonar B., Salimi S., Noorian V., Samsami M. Early versus Delayed (Traditional) Postoperative Oral Feeding in Patients Undergoing Colorectal Anastomosis. Adv Biomed Res. 2019;6(105):1–13. DOI: 10.4103/abr.abr
46. Hur H., Kim S.G., Shim J.H., Song K.Y., Kim W., Park C.H., et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: A result of randomized clinical trial. Surgery. 2011;149(4):561–8. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.003
47. Lang H., Piso P., Stukenborg C., Raab R., Jähne J. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2000;26(2):168–71. DOI: 10.1053/ejso.1999.0764
48. Волков С.В. Несостоятельность пищевода-кишечного анастомоза у больных после типовых и комбинированных гастрэктомий: клинические и хирургические аспекты. Вестник Чувашского университета. 2010;3:80–8. [Volkov S.V. Oesophago-intestinal anastomosis failure in typical and combined gastrectomies: clinical and surgical aspects. Chuvash University Bulletin. 2010;3:80–8 (In Russ.).]
49. Kim K.M., An J.Y., Kim H.I., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. Br J Surg. 2012;99(12):1681–7. DOI: 10.1002/bjs.8924
50. Çetin D.A., Gündeş E., Çiyiltepe H., Aday U., Uzun O., Değer K.C., et al. Risk factors and laboratory markers used to predict leakage in esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy. Turkish J Surg. 2019;35(1): 6–12. DOI: 10.5578/turkjsurg.4117
51. Csendes J.A., Muñoz C.A., Burgos L.A.M. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(4):234–6. DOI: 10.1590/S0102-67202014000400002
52. Adamina M., Steffen T., Tarantino I., Beutner U., Schmied B.M., Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. Br J Surg. 2015;102(6):590–8. DOI: 10.1002/bjs.9756
53. Dutta S., Fullarton G.M., Forshaw M.J., Horgan P.G., McMillan D.C. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. World J Surg. 2011;35(5):1017–25. DOI: 10.1007/s00268-011-1002-1
54. Gordon A.C., Cross A.J., Foo E.W., Roberts R.H. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. ANZ J Surg. 2018;88(3):223–7. DOI: 10.1111/ans.13681
55. Wang D., Kong Y., Zhong B., Zhou X., Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: A randomized comparison with conventional postoperative care. J Gastrointest Surg. 2010;14(4):620–7. DOI: 10.1007/s11605-009-1139-5
56. Капрун А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.).]
57. Xu Y., Wang Y., Xi C., Ye N., Xu H. Is it safe to perform gastrectomy in gastric cancer patients aged 80 or older? Medicine (Baltimore). 2019;98(24):e16092. DOI: 10.1097/md.00000000000016092
58. Zhou C.-J., Zhang F.-M., Zhang F.-Y., Yu Z., Chen X.L., Shen X., et al. Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy. J Surg Res. 2017;211:137–46. DOI: 10.1016/j.jss.2016.12.014

59. Hayashi T., Yoshikawa T., Aoyama T., Ogata T., Cho H., Tsuburaya A. Severity of Complications After Gastrectomy in Elderly Patients With Gastric Cancer. *World J Surg.* 2012;36(9):2139–45. DOI: 10.1007/s00268-012-1653-6
60. Hsu J.-T., Liu M.-S., Wang F., Chang C.-J., Hwang T.-L., Jan Y.-Y., et al. Standard Radical Gastrectomy in Octogenarians and Nonagenarians with Gastric Cancer: Are Short-Term Surgical Results and Long-Term Survival Substantial? *J Gastrointest Surg.* 2012;16(4):728–37. DOI: 10.1007/s11605-012-1835-4
61. Bu J., Li N., Huang X., He S., Wen J., Wu X. Feasibility of Fast-Track Surgery in Elderly Patients with Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(8):1391–8. DOI: 10.1007/s11605-015-2839-7
62. Liu G., Jian F., Wang X., Chen L. Fast-track surgery protocol in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3345–51. DOI: 10.2147/OTT.S107443
63. Pan Y., Chen K., Yu W.H., Maher H., Wang S.H., Zhao H.F., Zheng X.Y. Laparoscopic gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(8):e0007. doi: 10.1097/MD.00000000000010007
64. Pedziwiatr M., Kisielewski M., Wierdak M., Stanek M., Natkaniec M., Matlok M., et al. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol – Compliance improves outcomes: A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;21:75–81. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.06.087
65. Li D., Jensen C.C. Patient Satisfaction and Quality of Life with Enhanced Recovery Protocols. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32:138–44. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01997.x
66. Kim J.W., Kim W.S., Cheong J.H., Hyung W.J., Choi S.H., Noh S.H. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: A randomized clinical trial. *World J Surg.* 2012;36(12):2879–87. DOI: 10.1007/s00268-012-1741-7
67. Li J., Zhang Y., Hu D.M., Gong T.P., Xu R., Gao J. Impact of postoperative complications on long-term outcomes of patients following surgery for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of 64 follow-up studies. *Asian J Surg.* 2020;43(7):719-729. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.10.007

Сведения об авторах

Ильина Ольга Валерьевна* — врач-хирург отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы № 1 МЕДСИ.
Контактная информация: ilina.ov@medsigroup.ru, ol.v.ilina@gmail.com;
123464, Россия, Московская область, Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6-й км.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5250-3118>

Ручкин Дмитрий Валерьевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ruchkindmitry@gmail.com;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Козырин Иван Александрович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы № 1 МЕДСИ.
Контактная информация: kozyrin.ia@medsigroup.ru;
123464, Россия, Московская область, Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6-й км.

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: stepanovaua@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

Information about the authors

Olga V. Ilyina* — Surgeon, Thoracoabdominal Surgery and Oncology Unit, Medsi Clinical Hospital No. 1.
Contact information: ilina.ov@medsigroup.ru, ol.v.ilina@gmail.com;
123464, Moscow Region, Krasnogorsk District, Pyatnitskoye sh., km 6.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5250-3118>

Dmitry V. Ruchkin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oesophageal and Gastric Reconstructive Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.
Contact information: ruchkindmitry@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9068-3922>

Ivan A. Kozyrin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Thoracoabdominal Surgery and Oncology Unit, Medsi Clinical Hospital No. 1.
Contact information: kozyrin.ia@medsigroup.ru;
123464, Moscow Region, Krasnogorsk District, Pyatnitskoye sh., km 6.

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Secretary Scientific, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.
Contact information: stepanovaua@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.

Поступила: 13.06.2020 Принята: 23.11.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 13.06.2020 Accepted: 23.11.2020 Published: 25.12.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией

О.Ю. Зольникова*, Н.Л. Джахая, Н.Д. Поцхверашвили, К.Б. Пузаков, О.Ю. Киселева, Н.И. Кокина, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, учитывая тяжесть и исход заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией, в том числе 15 с летальными исходами, госпитализированные в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Сеченовского Университета в апреле 2020 г. При анализе случаев учитывались демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний, результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, лабораторные исследования (включая ПЦР-тесты на SARS-CoV-2-инфекцию, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму), продолжительность заболевания.

Результаты. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, как правило, выявляется лимфопения ($p \leq 0,001$), лейкоцитоз, повышенный уровень нейтрофилов ($p \leq 0,05$) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($p \leq 0,05$), увеличение значений С-реактивного белка ($p \leq 0,05$), ферритина ($p \leq 0,05$), D-димера ($p \leq 0,05$), фибриногена ($p \leq 0,05$), изменение протромбинового времени ($p \leq 0,05$) и МНО ($p \leq 0,05$). При критическом течении коронавирусной инфекции объем поражения легочной ткани превышает 50 %, соответствуя КТ 3–4. Риски критического течения SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются в старшей возрастной группе ($p \leq 0,001$), связаны с мужским полом и наличием сопутствующих заболеваний: ожирением ($p < 0,01$), сахарным диабетом ($p \leq 0,001$), гипертонической болезнью ($p \leq 0,001$), ИБС ($p \leq 0,001$), мерцательной аритмией ($p < 0,05$).

Заключение. Риски тяжелого и неблагоприятного течения коронавирусной инфекции значительно выше у коморбидных пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, цитокиновый шторм, сопутствующие заболевания, компьютерная томография, лимфопения, D-димер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Пузаков К.Б., Киселева О.Ю., Кокина Н.И., Буклис Э.Р., Рощина Т.В., Комкова И.И. Клинические особенности пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):28–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-28-39>.

Clinical Traits of SARS-CoV-2 Infection

Oksana Yu. Zolnikova*, Natalia L. Dzhakhaya, Nino D. Potskherashvili, Kirill B. Puzakov, Olga Yu. Kiseleva, Nataliya I. Kokina, Elvira R. Buklis, Tatiana V. Roshchina, Inna I. Komkova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

Aim. Analysis of clinical manifestations, laboratory and instrumental examination data in SARS-CoV-2 patients with taking into account the disease severity and outcome.

Materials and methods. The study included 92 patients with confirmed coronavirus infection, including 15 lethal cases, hospitalised at the Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University in April 2020. The analysis included demographic data, the presence of concomitant diseases, chest computed tomography (CT) results, laboratory tests (including SARS-CoV-2-diagnostic PCR, general and metabolic blood panels, coagulogram) and the duration of disease.

Results. Patients infected with SARS-CoV-2 usually exhibit lymphopenia ($p \leq 0.001$), leucocytosis, the elevated neutrophils ($p \leq 0.05$), neutrophil-lymphocyte ratio ($p \leq 0,05$), C-reactive protein ($p \leq 0.05$), ferritin ($p \leq 0.05$), D-dimer

($p \leq 0.05$) and fibrinogen ($p \leq 0.05$), altered prothrombin time ($p \leq 0.05$) and INR ($p \leq 0.05$). In a critical coronavirus infection, the pulmonary lesion exceeds 50% (corresponds to CT3 — CT4). The risk of critical SARS-CoV-2 infection increases with elder age ($p \leq 0.001$), associates with the male gender and presence of concomitant diseases, such as obesity ($p < 0.01$), diabetes mellitus ($p < 0.001$), hypertension ($p \leq 0.001$), CHD ($p \leq 0.001$) and atrial fibrillation ($p < 0.05$).

Conclusion. The risk of severe and adverse coronavirus infection is significantly higher in elder comorbid patients.

Keywords: coronavirus infection, cytokine storm, concomitant diseases, computed tomography, lymphopenia, D-dimer

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Potskherashvili N.D., Puzakov K.B., Kiseleva O.Yu., Kokina N.I., Buklis E.R., Roshchina T.V., Komkova I.I. Clinical Traits of SARS-CoV-2 Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):28–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-28-39>.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 глобальной пандемией. По состоянию на 8 июля 2020 года более 11 981 313 подтвержденных случаев диагностированы в 217 странах, в результате чего на сегодняшний день погибло около 547 324 человека [1].

Основная клиническая симптоматика новой коронавирусной инфекции проявляется лихорадкой (в 83–99% случаев), кашлем (59–82%), усталостью (44–70%), анорексией (40–84%), одышкой (31–40%), миалгией (11–35%). Среди неспецифических симптомов SARS-CoV-2-инфекции может встречаться боль в горле, заложенность носа, головная боль, диарея, тошнота и рвота, потеря обоняния (аносмия) или потеря вкуса (агезия). Отмечено, что в группу риска тяжелого течения заболевания входят лица старше 60 лет и пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологией, ожирением [1]. Тяжелое течение SARS-CoV-2-инфекции инициирует развитие респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, септического шока, эндотелиальной дисфункции с большим количеством тромботических осложнений, которые могут быть фатальными у пациентов любой возрастной группы.

Собственный опыт авторского коллектива по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией побудил провести предварительный анализ клиничко-лабораторных характеристик пациентов с различным течением коронавирусной инфекции. Цель исследования состояла в определении клинических особенностей пациентов и результатов их лабораторных исследований.

Материалы и методы

Проанализированы 92 клинических случая подтвержденной коронавирусной инфекции, в том числе 15 с летальными исходами. Все пациенты, подписав информированное согласие, проходили лечение в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В. Х. Василенко Первого МГМУ имени И. М. Сеченова в апреле 2020 г. Рассматриваемые случаи соответствовали клиническому диагностическим

критериям коронавирусной инфекции, предоставленным Министерством здравоохранения России [2]. Электронные медицинские карты больных проанализированы ретроспективно.

При анализе случаев учитывались демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний, результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, лабораторные исследования (включая ПЦР-тесты на SARS-CoV-2-инфекцию, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму), продолжительность заболевания. Характеристики всех включенных случаев приведены в таблице 1. Первую группу (41 человек) составили пациенты с объемом поражения легочной ткани, соответствующим КТ 1–2. Во вторую группу (36 человек) включены больные с КТ 3–4. В третью группу включены пациенты с КТ 3–4 (15 человек), у которых заболевание закончилось летальным исходом.

Согласно рекомендациям Минздрава и локальным нормативным актам Сеченовского Университета пациентам проводилось лечение, включающее антибактериальную терапию, назначение гидроксихлорохина, дексаметазона, кислородотерапию, при необходимости биологическую терапию (ингибиторами ИЛ-6, ингибиторами янус-киназы), а также симптоматическое лечение.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программы SPSS 16. Применялись непараметрические статистические методы. Определяли среднее значение и 95% доверительный интервал. Среднее значение для трех и более независимых групп сравнивали при помощи критерия Краскела — Уоллиса, в случае зависимых переменных применялся критерий Фридмана с оценкой значимости p , анализ возможного времени наступления критического события (смерти) оценивался по методу Каплана — Майера, $p \leq 0,005$ считалось значимым.

Результаты исследования

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика исследуемых групп. Тест на РНК SARS-CoV-2-инфекции в мазках носоглотки и ротоглотки был положительным в большинстве (60%) анализируемых случаев ($p \leq 0,001$). Характеризуя

общие клинические показатели, следует отметить, что начало заболевания, как правило, ассоциировалось с лихорадкой, максимальная температура достигала 39,0 °С. Чаще всего больные были госпитализированы на 7–8-й день болезни.

Каждый пациент в любой из обсуждаемых групп имел измененный профиль лабораторных показателей. Наиболее значимые отклонения от нормальных величин, при поступлении в клинику представлены лимфопенией ($\leq 0,001$), нейтрофилезом ($\leq 0,05$), изменением нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, а также тенденцией к тромбоцитопении. Наблюдались статистически значимые различия по названным показателям между пациентами с большим объемом поражения легочной ткани (группа 3) по сравнению с пациентами из группы 1, где объем вовлечения в патологический процесс ткани легкого был существенно меньше ($\leq 0,001$), составляя порядка 25%. Наряду с этим у пациентов группы 3 (с неблагоприятным исходом заболевания) при поступлении в клинику отмечался низкий уровень сатурации кислорода ($\leq 0,001$) и уровень гемоглобина ($\leq 0,05$), они также значимо отличались по возрасту ($\leq 0,001$). Активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($\leq 0,001$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($p \leq 0,05$) были повышены в среднем в 1,5–2 раза, а гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ($p \leq 0,01$) в 3–3,5 раза

в случае тяжелого течения заболевания. Значения С-реактивного белка (СРБ) ($p \leq 0,01$), уровень ферритина, D-димера ($p \leq 0,01$), фибриногена были выше нормы во всех группах и нарастали при более тяжелом течении заболевания (группы 2 и 3). В третьей группе обращало на себя внимание увеличение креатинина ($p \leq 0,001$) и протромбинового времени ($p \leq 0,05$), снижение скорости клубочковой фильтрации ($p \leq 0,01$). Определялась тенденция к нарастанию МНО по сравнению с референсными лабораторными значениями.

Компьютерная томография грудной клетки пациентов подтвердила наличие двусторонней пневмонии. Выявлены мультифокальные изменения по типу «матового стекла», участки консолидации и ретикулярные изменения на фоне «матового стекла», расположенные преимущественно в периферических и центральных отделах. В некоторых случаях визуализировался минимальный правосторонний плеврит и умеренное количественное увеличение медиастинальных лимфоузлов. На фоне проводимой медикаментозной терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема поражения легочной ткани. У части пациентов прогрессирование заболевания сопровождалось отрицательной динамикой на КТ в виде нарастания объема вовлеченной в патологический процесс паренхимы легких (рис. 1).

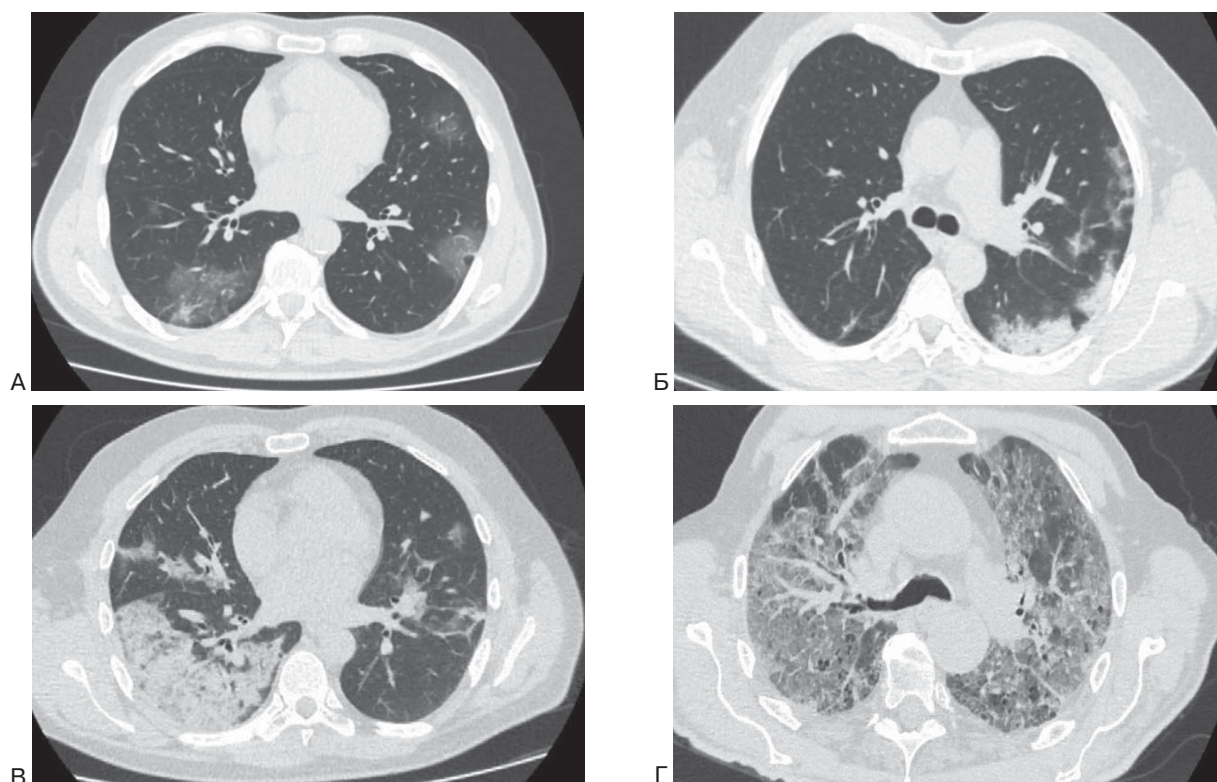


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки. Визуализируются мультифокальные двусторонние периферические изменения по типу «матового стекла» и участки консолидации. А) КТ 1 — объем поражения легочной ткани менее 25%; Б) КТ 2 соответствует 25% поражения; В) КТ 3—50% поражения; Г) КТ 4—75% поражения
Fig. 1. Chest computed tomography. Multifocal, bilateral, peripheral ground-glass opacity and consolidation areas. А. CT1 — pulmonary lesion <25%; Б. CT2—25 % lesion; В. CT3—50 % lesion; Г. CT4—75 % lesion

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп
 Table 1. Main clinical and laboratory values in studied cohorts

Показатели	Группа 1, n = 41	Группа 2, n = 36	Группа 3, n = 15	p
Мужчин/женщин Male/Female	18/23	17/19	9/6	
Возраст, лет Age, years	53,65 [48,80; 58,52]	53,80 [48,68; 58,97]	74,0 [68,21; 79,8]	0,001
День госпитализации Day of admission	7,59 [6,33; 8,85]	7,47 [5,71; 9,22]	7,10 [5,86; 8,30]	0,89
Койко-день Bed day	13,58 [11,88; 15,29]	14,85 [12,88; 16,83]	9,07 [5,17; 12,97]	0,003
t° тела при госпитализации Temp (body) at admission	37,38 [37,12; 37,64]	37,86 [37,43; 38,29]	37,60 [37,3; 38,8]	0,024
ЧД, в мин RR, per min	20,68 [19,54; 21,82]	20,77 [18,15; 23,40]	23,20 [19,87; 26,6]	0,18
ЧСС, в мин HR, per min	84,97 [80,57; 89,38]	81,22 [72,26; 90,19]	87,07 [75,73; 98,42]	0,83
SpO ₂ , % при госпитализации SpO ₂ at admission, %	96,55 [95,90; 97,20]	92,40 [90,89; 93,91]	91,20 [88,5; 93,9]	0,001
КТ легких, % поражения Lung CT, % lesion	24,70 [22,70; 26,71]	47,38 [41,05; 53,72]	67,93 [57,46; 78,41]	0,001
Общий анализ крови General blood panel				
Нб, г/л Hb, g/L	136,92 [131,06; 142,75]	129,67 [122,78; 136,58]	117,13 [102,06; 132,30]	0,024
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Thrombocytes, ×10 ⁹ /L	223,22 [196,85; 249,59]	201,00 [172,92; 229,08]	165,13 [113,40; 216,87]	0,067
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leucocytes, ×10 ⁹ /L	5,47 [4,93; 6,00]	6,15 [5,08; 7,22]	7,37 [3,13; 11,61]	0,91
Нейтрофилы, абс. Neutrophils, abs.	3,63 [3,17; 4,09]	4,25 [3,34; 5,16]	5,29 [2,37; 8,23]	0,54
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	64,46 [60,83; 68,08]	70,81 [66,36; 75,26]	72,31 [65,63; 78,99]	0,02
Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs.	1,50 [1,12; 1,90]	1,51 [0,92; 2,11]	1,02 [0,34; 2,09]	0,001
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	24,44 [21,68; 27,20]	20,60 [16,68; 24,53]	17,59 [11,71; 23,46]	0,001
Нейтроф./лимфоциты Neutrophils/Lymphocytes	2,42 [2,15; 2,83]	2,81 [2,45; 3,63]	5,18 [3,30; 6,97]	0,01
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	34,07 [28,94; 39,20]	29,48 [24,32; 34,65]	33,87 [20,62; 47,12]	0,51
Биохимическое исследование Metabolic panel				
АЛТ, ед/л ALT, U/L	36,23 [28,99; 43,47]	55,96 [42,16; 69,77]	38,53 [25,16; 51,90]	0,028
АСТ, ед/л AST, U/L	37,68 [31,27; 44,10]	66,50 [45,54; 87,46]	60,40 [39,14; 81,66]	0,004
ГГТ, ед/л GGT, U/L	45,78 [26,40; 65,17]	136,50 [49,49; 223,51]	130,25 [47,04; 221,01]	0,012
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, umol/L	93,85 [87,32; 100,37]	93,60 [86,94; 100,26]	127,9 [103,05; 152,74]	0,001
СКФ, мл/мин GFR, mL/min	79 [71; 89]	79 [71; 90]	47 [37; 64]	0,001
СРБ, мг/л CRP, mg/L	31,22 [17,66; 44,78]	81,40 [62,43; 100,37]	94,20 [64,08; 124,32]	0,001
Ферритин, мкг/л Ferritin, ug/L	270,28 [175,43; 365,15]	315,33 [143,99; 486,69]	337,45 [251,58; 125,79]	0,81

Продолжение табл. 1

Показатели	Группа 1, <i>n</i> = 41	Группа 2, <i>n</i> = 36	Группа 3, <i>n</i> = 15	<i>p</i>
Коагулограмма Coagulogram				
% протромбина по Квику Quick prothrombin, %	80,45 [76,84; 84,07]	78,22 [74,38; 82,06]	67,67 [54,62; 80,71]	0,13
МНО INR	1,13 [1,09; 1,17]	1,16 [1,11; 1,20]	1,68 [0,83; 2,53]	0,18
Протромбиновое время, сек Prothrombin time, sec	12,77 [12,31; 13,24]	12,96 [12,42; 13,49]	19,12 [9,93; 28,31]	0,029
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	5,33 [4,80; 5,85]	6,14 [5,31; 6,97]	6,39 [4,89; 7,89]	0,082
D-димер, мкг/мл D-dimer, ug/mL	0,86 [0,37; 1,34]	1,08 [0,73; 1,44]	3,30 [0; 7,57]	0,013

Примечание: t° тела — температура тела, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO_2 (%) — сатурация крови кислородом, КТ (%) — объем поражения легких, выявленный при компьютерной томографии грудной клетки, Hb — гемоглобин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартат-аминотрансфераза, ГГТ — глутамилтрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, МНО — международное нормализованное отношение.

Note: Temp (body) — body temperature, RR — respiratory rate, HR — heart rate, SpO_2 , % — blood oxygen saturation, CT, % — pulmonary lesion in chest CT, Hb — haemoglobin, ESR — erythrocyte sedimentation rate, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transferase, GFR — glomerular filtration rate, CRP — C-reactive protein, INR — international normalised ratio.

В условиях клиники всем пациентам проведено лечение, включающее антибактериальную терапию (100% пациентов), назначение гидроксихлорохина (58% — группа 1, 61% — группа 2, 27% — группа 3), дексаметазона (34% — группа 1, 42% — группа 2, 30% — группа 3), кислородотерапию (47% — группа 1, 65% — группа 2, 100% — группа 3), а также симптоматическое лечение. В обсуждаемой выборке пациентов биологическую терапию (ингибиторами ИЛ-6) назначали лишь в 3 случаях, два из которых пациенты группы 2 и один пациент из группы 3.

Для мониторинга лабораторных показателей нами выбраны три контрольных исследования. Исследование 1 включало в себя лабораторные данные, полученные при госпитализации. Исследование 2 — результаты середины госпитального периода (в среднем 6–8-й день). Исследование 3 — анализы при выписке пациентов (для группы 1 и 2) или за день до летального исхода (для группы 3) (табл. 2).

В первой и второй группах в ходе наблюдения за пациентами уровень тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов колебался в пределах нормальных значений. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам за весь период наблюдения статистически значимо не превысило значение коэффициента в 3 единицы. На фоне проводимой терапии достигнуто снижение уровня СРБ ($p \leq 0,05$) для пациентов первой группы. Во второй группе наблюдалась нормализация уровня СРБ ($p \leq 0,001$), фибриногена ($p \leq 0,01$) и АСТ ($p \leq 0,001$).

У пациентов третьей группы зафиксирована нарастающая лимфоцитопения ($p \leq 0,001$), повышающая риск неблагоприятного исхода (отношение шансов (ОШ): 1,7; [доверительный интервал (ДИ) 95% 1,1–2,5], $p = 0,03$). Выявлены лейкоцитоз ($p \leq 0,002$), нейтрофилез ($p \leq 0,001$), уровень гемоглобина и фибриногена не изменился по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$). Отмечалось нарастание креатинина ($p \leq 0,001$), снижение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$). Сохранялись драматически высокие значения С-реактивного белка, которые не снижались на протяжении всего периода наблюдения и увеличивали риск летального исхода (относительный риск (ОР) 2,5; [95% ДИ 1,7–3,7], $p \leq 0,001$) (табл. 2). Величина отношения нейтрофилов к лимфоцитам изменилась критически с 5,18 до 17,79 ед ($p \leq 0,001$). На время наступления критического события (смерти) оказали влияния высокий уровень нейтрофилов (9 дней [ДИ 95% 6,1–13,6]) и D-димера (8 дней [ДИ 95% 4,2–11,9]).

У многих пациентов этой группы развился тяжелый респираторный ацидоз: pCO_2 67,33 мм рт. ст. [52,25; 82,41], HCO_3^- 22,06 ммоль/л [17,82; 26,30], pH 7,11 [7,03–7,19]. Несмотря на комплексную терапию, включающую внутривенные антибиотики, противовирусную терапию, кислородотерапию, терапию сопутствующего заболевания и др., состояние пациентов прогрессивно ухудшалось, приводя к летальному исходу. Продолжительность клинического течения от начала COVID-19 до смерти варьировала от 10 до 19 дней. У 47% пациентов

Таблица 2. Динамика основных лабораторных показателей
Table 2. Dynamics of main blood indicators

Показатели Indicator	Исследование 1 Study 1	Исследование 2 Study 2	Исследование 3 Study 3	p
Группа 1 Cohort 1				
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Thrombocytes, $\times 10^9/\text{L}$	223,22 [196,85; 249,59]	309,26 [270,23; 348,30]	335,32 [295,61; 375,03]	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leucocytes, $\times 10^9/\text{L}$	5,47 [4,93; 6,00]	7,10 [6,09; 8,10]	8,25 [7,73; 9,77]	0,013
Нейтрофилы абс. Neutrophils, abs.	3,63 [3,17; 4,09]	4,56 [3,70; 5,43]	5,77 [4,34; 7,20]	0,17
Лимфоциты абс. Lymphocytes, abs.	1,50 [1,12; 1,90]	1,52 [1,35; 1,69]	1,72 [1,41; 2,02]	0,001
Нейтроф/лимфоциты Neutrophils/Lymphocytes	2,42 [2,15; 2,83]	3,0 [2,74; 3,21]	3,35 [3,07; 3,56]	0,058
СРБ, мг/л CRP, mg/L	31,22 [17,66; 44,78]	23,75 [9,45; 38,05]	17,08 [2,47; 31,70]	0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	5,33 [4,80; 5,85]	4,75 [4,01; 5,49]	5,28 [4,19; 6,37]	0,35
Группа 2 Cohort 2				
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Thrombocytes, $\times 10^9/\text{L}$	201,00 [172,92; 229,08]	369,90 [298,01; 421,80]	352,00 [299,54; 404,46]	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leucocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,15 [5,08; 7,22]	7,69 [6,46; 8,91]	8,22 [7,26; 9,18]	0,001
Нейтрофилы абс. Neutrophils, abs.	4,25 [3,34; 5,16]	5,52 [4,43; 6,61]	5,55 [4,66; 6,44]	0,003
Лимфоциты абс. Lymphocytes, abs.	1,51 [0,92; 2,11]	1,94 [1,22; 2,66]	2,29 [1,52; 3,06]	0,001
Нейтроф/лимфоциты Neutrophils/Lymphocytes	2,81 [2,45; 3,63]	2,84 [2,48; 3,63]	2,42 [2,10; 3,06]	0,07
АСТ, ед/л AST, U/L	66,50 [45,54; 87,46]	57,77 [41,31; 74,24]	40,65 [29,30; 52,00]	0,001
СРБ, мг/л CRP, mg/L	81,40 [62,43; 100,37]	39,35 [21,78; 56,94]	7,65 [0,80; 14,51]	0,001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,14 [5,31; 6,97]	4,73 [3,95; 5,51]	3,69 [3,07; 4,30]	0,005
Группа 3 Cohort 3				
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Thrombocytes, $\times 10^9/\text{L}$	165,13 [113,40; 216,87]	264,0 [205,14; 322,86]	213,69 [114,92; 312,46]	0,009
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	7,37 [3,13; 11,61]	12,41 [6,16; 18,67]	16,51 [12,17; 20,85]	0,002
Нейтрофилы абс. Neutrophils, abs.	5,29 [2,37; 8,23]	10,68 [5,51; 15,86]	14,77 [10,65; 18,90]	0,001
Лимфоциты абс. Lymphocytes, abs.	1,02 [0,34; 2,49]	0,92 [0,45; 1,43]	0,83 [0,55; 1,24]	0,054
Нейтроф/лимфоциты Neutrophils/Lymphocytes	5,18 [3,30; 6,97]	11,61 [11,09; 12,24]	17,79 [15,24; 19,36]	<0,01
АСТ ед/л AST, U/L	60,40 [39,14; 81,66]	58,58 [39,60; 77,57]	57,75 [29,91; 85,59]	0,45
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	127,9 [103,05; 152,74]	124,0 [90,67; 157,91]	132,37 [87,38; 177,37]	0,001
СКФ, мл/мин GFR, mL/min	47 [37; 64]	37 [26; 56]	34 [23; 59]	0,03
СРБ, мг/л CRP, mg/L	94,20 [64,08; 124,32]	109,92 [75,12; 144,73]	123,39 [75,25; 171,52]	0,47
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,39 [4,89; 7,89]	5,68 [3,9; 7,3]	5,36 [2,28; 8,45]	0,6

Примечание: Исследование 1 — лабораторные данные при госпитализации. Исследование 2 — результаты середины госпитального периода (в среднем 6–8-й день). Исследование 3 — анализы при выписке пациентов (для группы 1 и 2) или за день до летального исхода (для группы 3).

Note: Study 1 — values at admission. Study 2 — values at mid-hospitalisation (day 6–8 on average). Study 3 — values at discharge (cohorts 1 and 2) or one day to fatal outcome (cohort 3).

из этой группы (7 человек) было поражено 75% объема легких, что соответствовало КТ4. В 53% случаев (8 человек) результаты КТ верифицировали вовлечение в воспалительный процесс более 50% объема легких (КТ3).

100% пациентов в условии отделения интенсивной терапии требовалась ИВЛ. Среди сопутствующих заболеваний в группе летальных случаев имелось одно или несколько хронических заболеваний. Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (100%), ИБС (87%), нарушения ритма сердца (26,7%), сахарный диабет (53%), ожирение (40%).

Результаты статистического анализа показали, что неблагоприятное течение болезни наиболее вероятно для пациентов старшей возрастной группы и увеличивается с каждым десятилетним периодом: 60–69 лет (ОШ: 1,3; [95% ДИ 0,5–3,5], ОР: 1,4 [95% ДИ 0,4–5,0]) и 70–79 лет (ОШ: 1,8 [95% ДИ 0,7–4,4], ОР: 2,2 [95% ДИ 0,6–7,4]). Значительно выше риски критического течения SARS-CoV-2-инфекции наблюдались в возрасте 80–89 лет (ОШ: 13,8 [95% ДИ 2,4–79,1], $p = 0,001$, ОР: 4,6 [95% ДИ 2,3–9,2], $p = 0,001$).

Наличие сопутствующих заболеваний драматическим образом повышает риск неблагоприятного течения болезни: почти в 7 раз у лиц с ожирением (ОШ: 6,9 [95% ДИ 1,8–26,2], $p = 0,002$), в 9,0 раза у пациентов с диабетом (ОШ: 9,0 [95% ДИ 2,5–31,6]; $p = 0,001$), в 26 раз при гипертонической болезни (ОШ: 26,8 [95% ДИ 5,6–128,4]; $p = 0,001$), в 12 раз у лиц, страдающих ИБС (ОШ: 12,2 [95% ДИ 3,7–40,2]; $p = 0,001$) и в 5,0 раза при мерцательной аритмии (ОШ: 5,0 [95% ДИ 1,1–22,4] $p = 0,02$).

Установлено, что тяжесть течения коронавирусной инфекции наряду с сопутствующими заболеваниями и возрастом ассоциирована с полом. Так, у мужчин, страдающих ожирением, вероятность критического течения заболевания в 7,0 раза выше, чем у женщин (ОШ: 7,0 [95% ДИ 0,6–70,7]; $p = 0,001$), в 1,5 раза выше при гипертонической болезни и сахарном диабете (ОШ: 1,5 [95% ДИ 0,7–3,4]; $p = 0,001$ и ОШ: 1,5 [95% ДИ 0,1–15,4]; $p = 0,001$ соответственно). Наличие ИБС и нарушений ритма сердца также усугубляют течение коронавирусной инфекции у мужчин в 1,3 и 1,8 раза по сравнению с женщинами (ОШ: 1,3 [95% ДИ 0,6–3,0]; $p = 0,001$ и ОШ: 1,8 [95% ДИ 0,3–10,0]; $p = 0,007$ соответственно).

В структуре летальных диагнозов среди осложнений, приведших к фатальному исходу, наиболее часто выявлены: синдром системного воспалительного ответа (80%), тромбоэмболия легочной артерии (80%), острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность (87 и 80% соответственно), ДВС-синдром (47%), полиорганная недостаточность (SOFA от 6 до 12 баллов, 37%), почечная недостаточность (53%) (табл. 3).

Обсуждение

Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), о которой впервые было сообщено в Ухани (Китай) в декабре 2019 года, оказала огромное влияние на весь мир. В настоящее время клиницисты прикладывают все усилия, чтобы понять болезнь и описать краткий портрет ее клинических особенностей.

По результатам проведенного нами ретроспективного анализа 92 клинических случаев коронавирусной инфекции следует отметить, что в группе риска тяжелого течения болезни оказываются пациенты старшей возрастной группы с хроническими сопутствующими заболеваниями. Риски критического течения SARS-CoV-2-инфекции увеличивались каждый десятилетний период и были максимальны в возрасте 80–89 лет ($p \leq 0,001$). Наличие сопутствующих заболеваний и мужской пол значимым образом повышали риск неблагоприятного течения коронавирусной инфекции ($p \leq 0,001$). Среди сопутствующих заболеваний следует выделить ожирение ($p < 0,01$), сахарный диабет ($p \leq 0,001$), гипертоническую болезнь ($p \leq 0,001$), ИБС ($p \leq 0,001$) и мерцательную аритмию ($p < 0,05$). Полученные в нашем исследовании результаты в целом согласуются с общемировыми статистическими данными [3, 4]. В литературе обсуждается роль курения как фактора, усугубляющего течение коронавирусной инфекции. К сожалению, в настоящем исследовании ввиду отсутствия данных о курении у 75% пациентов мы не смогли провести такой анализ.

Наши результаты показывают, что у пациентов с тяжелым и неблагоприятным течением SARS-CoV-2-инфекции с большей вероятностью выявляется лимфопения ($p \leq 0,001$), лейкоцитоз, повышенный уровень нейтрофилов ($p \leq 0,05$) и значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, а также тенденция к тромбоцитопении. Известно, что лимфоциты играют решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза организма человека, а соотношение нейтрофилов и лимфоцитов рассматривается в качестве прогностического воспалительного маркера и потенциального предиктора прогноза выживаемости у пациентов с различными нозологическими формами [5, 6]. В нашем исследовании лимфопения и увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения отражают тяжесть течения заболевания пациентов с коронавирусной инфекцией. В литературе обсуждается ряд возможных механизмов, приводящих к дефициту лимфоцитов, в том числе тропность вируса к лимфоцитам за счет экспрессии последними рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [7], апоптоз лимфоцитов под действием воспалительных цитокинов [8], предполагается возможность ингибирования лимфоцитов в рамках метаболических нарушений (при гиперлактической ацидемии) [9]. Также в качестве гипотезы не ис-

Таблица 3. Структура летальных диагнозов пациентов группы 3
Table 3. Structure of lethal diagnoses in cohort 3

№	Пол, возраст Gender, age	Основное сочетанное заболевание Primary combined disease	Осложнения основного заболевания и предполагаемая причина смерти Complications of underlying disease and presumed cause of death
1	М, 72 г. М, 72 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ГБ II ст., высокий риск 1. Severe pneumonia 2. HT stage 2, high risk	Полиорганная недостаточность (SOFA 12 6). ОРДС. ДН 3 ст. ОССН Sequential organ failure (SOFA 12). ARDS. RF type 3, ACD
2	М, 71 г. М, 71 yo	1. Пневмония, тяжелого течения 2. ИБС: стенокардия напряжения III ФК. АКШ в 2016 г.; ГБ III стадии, ОНМК в 2016 г. 1. Severe pneumonia 2. CHD: angina pectoris class III. Coronary bypass in 2016; HT stage 3, CVA in 2016	SIRS. ДН 3-й степени. ТЭЛА. ОССН. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия SIRS. RF type 3. PE. ACD. Paroxysmal supraventricular tachycardia
3	Ж, 66 л. Ф, 66 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: повторный ИМ; ГБ III ст., СД 2-го типа 1. Severe pneumonia 2. CHD: recurrent MI; HT stage 3, DM type 2	SIRS. Полиорганная недостаточность (SOFA 10 6). Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. Двусторонний гидроторакс. Асцит. ОПП SIRS. Sequential organ failure (SOFA 10). Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. Bilateral hydrothorax. Ascites. AKI
4	М, 78 л. М, 78 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: повторный ИМ; ГБ III ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: recurrent MI; HT stage 3	ТЭЛА. Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. ХБП 3 ст. PE. Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. CKD stage 3
5	Ж, 82 г. Ф, 82 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ III ст. 3. СД 2-го типа; Ожирение 3 ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 3 3. DM type 2; obesity class 3	SIRS. Полиорганная недостаточность (SOFA 6 6). Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. Инфекционно-токсический миокардит. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА. ОПП SIRS. Sequential organ failure (SOFA 6). Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. Infectious toxic myocarditis. Coagulopathy. DIC syndrome. PE. AKI
6	М, 67 л. М, 67 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ III ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 3	SIRS. Полиорганная недостаточность (SOFA 11 6). ОРДС. Легочная гипертензия. Острая ДН. Фибрилляция предсердий. ОССН. ОПП SIRS. Sequential organ failure (SOFA 11). ARDS. Pulmonary hypertension. Acute RF. Atrial fibrillation. ACD. AKI
7	М, 53 г. М, 53 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. СД 2-го типа; Ожирение 3 ст. 1. Severe pneumonia 2. DM type 2; obesity class 3	SIRS. Острая ДН. Острый ИМ 2-го типа. ТЭЛА SIRS. Acute RF. Acute IM type 2. PE
8	М, 90 л. М, 90 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ III ст., ОНМК в 2014 г. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 3, CVA in 2014. Atherosclerotic stenosis of lower extremities	ДН 3 ст. ТЭЛА. Фибрилляция предсердий. Двусторонний гидроторакс. ХСН. ХБП 3 ст. Анемия тяжелой степени смешанного генеза. Панцитопения RF type 3. PE. Atrial fibrillation. Bilateral hydrothorax. CHF. CKD stage 3. Severe anaemia of mixed genesis. Pancytopenia
9	Ж, 85 л. Ф, 85 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ГБ III ст., очень высокий риск 3. СД 2-го типа; ожирение 3 ст. 1. Severe pneumonia 2. HT stage 3, very high risk 3. DM type 2; obesity class 3	SIRS. Полиорганная недостаточность (SOFA 6 баллов) ДН 2–3 ст. Острая ДН. Инфекционно-токсический миокардит. Острый ИМ 2-го типа. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА SIRS. Sequential organ failure (SOFA 6). RF type 2–3. Acute RF. Infectious toxic myocarditis. Acute IM type 2. Coagulopathy. DIC syndrome. PE

Продолжение табл. 3

№	Пол, возраст Gender, age	Основное сочетанное заболевание Primary combined disease	Осложнения основного заболевания и предполагаемая причина смерти Complications of underlying disease and presumed cause of death
10	М, 85 л. М, 85 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ III ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 3	SIRS. Васкулит. Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. ОПП. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА SIRS. Vasculitis. Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. AKI. Coagulopathy. DIC syndrome. PE
11	М, 57 л. М, 57 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: стенокардия напряжения III ФК; ГБ II ст. 3. СД 2-го типа; Ожирение 2 ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: angina pectoris class III; HT stage 2 3. DM type 2; obesity class 2	SIRS. ОРДС. Острая гипоксемическая, гиперкапническая, гиперкапническая дыхательная недостаточность. Гипоксемическая брадикардия. Острый ИМ 2 типа. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА SIRS. ARDS. Acute hypoxemic hypercapnic respiratory failure. Hypoxemic bradycardia. Acute IM type 2. Coagulopathy. DIC syndrome. PE
12	М, 82 г. М, 82 yo	1. Пневмония тяжелого течения; идиопатический легочный фиброз 2. Повторное ОНМК; ГБ 3 ст. 3. СД 2-го типа 1. Severe pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis 2. Recurrent CVA; HT stage 3 3. DM type 2	SIRS. Полиорганная недостаточность (SOFA 7 баллов). Острая ДН. Легочная гипертензия. ТЭЛА. Фибрилляция предсердий. ХБП 4 ст. SIRS. Sequential organ failure (SOFA 7). Acute RF. Pulmonary hypertension. PE. Atrial fibrillation. CKD stage 4
13	М, 77 л. М, 77 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: повторный ИМ; ГБ III ст. Стеноз аортального клапана 1. Severe pneumonia 2. CHD: recurrent MI; HT stage 3, aortic valve stenosis	SIRS. Васкулит. Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. Двусторонний гидроторакс. Асцит. ОПП. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА SIRS. Vasculitis. Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. Bilateral hydrothorax. Ascites. AKI. Coagulopathy. DIC syndrome. PE
14	Ж, 78 л. Ж, 78 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ II ст., расслаивающая аневризма дуги аорты 3. СД 2-го типа; Ожирение 3 ст. 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 2, dissecting aortic arch aneurysm 3. DM type 2; obesity class 3	SIRS. Васкулит. Острая ДН. ОССН. Фибрилляция предсердий. ОПП. Коагулопатия. ДВС-синдром. Тромбоз нижней полой вены. ТЭЛА SIRS. Vasculitis. Acute RF. ACD. Atrial fibrillation. AKI. Coagulopathy. DIC syndrome. Lower vena cava thrombosis. PE
15	Ж, 68 л. Ж, 68 yo	1. Пневмония тяжелого течения 2. ИБС: острый ИМ; ГБ III ст. 3. СД 2-го типа 1. Severe pneumonia 2. CHD: acute MI; HT stage 3 3. DM type 2	SIRS. Васкулит. Острая ДН. ОССН. Коагулопатия. ДВС-синдром. ТЭЛА. Анемия хронических состояний, тяжелой степени SIRS. Vasculitis. Acute RF. ACD. Coagulopathy. DIC syndrome. PE. Severe anaemia of chronic disease

Примечание: ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ДН — дыхательная недостаточность; SIRS — синдром системного воспалительного ответа; ОПП — острое почечное повреждение; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ИМ — инфаркт миокарда.

Note: ARDS — acute respiratory distress syndrome; ACD — acute cardiovascular deficiency; CHF — chronic heart failure; RF — respiratory failure; SIRS — systemic inflammatory response syndrome; AKI — acute kidney injury; CKD — chronic kidney disease; DM — diabetes mellitus; PE — pulmonary embolism; MI — myocardial infarction

ключается возможность прямого повреждения вирусом тимуса и селезенки [10], однако для обоснованности этого мнения пока нет достаточного количества гистологических исследований секционного материала погибших от коронавирусной инфекции пациентов.

Результаты проведенного анализа показывают, что при критическом течении коронавирусной инфекции объем поражения легочной ткани, как правило, соответствует КТЗ–4. Наряду с уже указанными признаками системного воспалительного ответа у наших пациентов отмечались высокие показатели СРБ и ферритина. Развивающиеся на фоне нарушения эндотелиальной дисфункции изменения гомеостаза были представлены высокими значениями D-димера и фибриногена, изменением протромбинового времени и МНО.

Было обнаружено незначительное изменение ферментов печени (АЛТ и АСТ, ГГТ), которое в настоящий период мы интерпретируем как временное и обратимое, вызванное различными факторами — иммунными и воспалительными реакциями, действием лекарственных препаратов [11].

Повышенный уровень креатинина и его отрицательная динамика в группе пациентов с неблагоприятным исходом наряду со снижением скорости клубочковой фильтрации может интерпретироваться с нескольких позиций: с одной стороны, как хроническая болезнь почек у лиц пожилого возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний, с другой стороны, в литературе имеются исследования, подтверждающие определение РНК SARS-CoV-2 в моче пациентов [12, 13], что, безусловно, требует дальнейшего изучения влияния вируса на функцию почек.

В заключение следует отметить, что обсуждаемые в статье клинические и лабораторные данные представляют собой первое подведение итогов наблюдения за пациентами с коронавирусной инфекцией. Результаты, несомненно, будут дополнены новой информацией и детально рассмотрены с позиции эффективности проводимой лекарственной терапии.

Литература / References

1. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance
2. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
4. Yi Y., Lagniton P., Ye S., Li E., Xu R. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1753–66. DOI: 10.7150/ijbs.45134
5. Лунков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2019;29(1):47–61. [Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2019;29(1):47–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61
6. Liu J., Liu Y., Xiang P., Lin Pu L., Xiong H., Li Ch., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18:206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
7. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12:8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
8. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W., Hsu J.H., Yang J.J., Chang M.S. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. J Immunol. 2002;169(8):4288–97. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4288
9. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S., Meidenbauer N., Ammer J., Edinger M., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. Blood. 2007;109(9):3812–9. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035972
10. Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.Q., et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):33. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(3):7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
12. Liu R., Ma Q., Han H., Su H., Liu F., Wu K., et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2020 ;58(7):1121–4. DOI: 10.1515/cclm-2020-0220
13. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X., Tian D., Zhu Z.Q., Dai F.H., et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1039–43. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ks.med@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Джахая Натия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nj4@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Потхверашвили Нино Димитровна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nino.med@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Пузаков Кирилл Борисович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Киселева Ольга Юрьевна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Кокина Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kokinanatalia@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Information about the authors

Oksana Yu. Zolnikova* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: ks.med@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Natalia L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nj4@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Nino D. Potskhverashvili — Cand. Sci. (Med.), doctor, Pulmonology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nino.med@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Kirill B. Puzakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9017-8205>

Olga Yu. Kiseleva — Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oyukisa@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Nataliya I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics; Departmental Head, Pulmonology Department, Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: kokinanatalia@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Буклис Эльвира Рифовна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Рощина Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Комкова Инна Игоревна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: drkomkova@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

Elvira R. Buklis — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Tatiana V. Roshchina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Inna I. Komkova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: drkomkova@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

Поступила: 08.07.2020 Принята: 23.09.2020 Опубликовано: 25.12.2020

Submitted: 08.07.2020 Accepted: 23.09.2020 Published: 25.12.2020

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-40-44>
УДК: 616.37-002.1:575.174.015.3



Роль совместного влияния полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A и употребления алкоголя в развитии острого панкреатита

Т.А. Самгина

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Курск, Российская Федерация

Цель: определить вклад полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A в развитие острого алкогольного панкреатита.

Материалы и методы. Образцы ДНК получены от 547 неродственных больных острым алкогольным панкреатитом и 573 неродственных индивидов без заболеваний желудочно-кишечного тракта. По результатам анкетирования выявлены лица, употреблявшие алкоголь более 200 мл в пересчете на этанол в неделю; 2 раза в неделю и более; с длительностью употребления алкоголя 10 лет и более. Генотипирование выполнено с помощью метода ПЦР с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов.

Результаты. Ассоциаций изучаемого полиморфизма гена с риском развития острого алкогольного панкреатита не обнаружено, ассоциации полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A с длительностью и частотой употребления алкоголя не обнаружено. Генотип G>A полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A при употреблении алкоголя более 200 г в пересчете на этанол в неделю обладал повышенным риском развития острого алкогольного панкреатита (отношение шансов 2,16; 95 % доверительный интервал 1,13–4,12).

Заключение. Полиморфизм G/Ars1799930 гена *NAT2*-590 повышал риск развития ОП при употреблении алкогольных напитков более 200 г этанола в неделю.

Ключевые слова: острый алкогольный панкреатит, полиморфизм rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самгина Т.А. Роль совместного влияния полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A и употребления алкоголя в развитии острого панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6): 40–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-40-44>.

Mutual Effect of *NAT2* rs1799930 (590G>A) Polymorphism and Alcohol Abuse on Risk of Acute Pancreatitis

Tatyana A. Samgina

Kursk State Medical University
Kursk, Russian Federation

Aim. Estimation of the contribution of rs1799930 (590G>A) polymorphism of gene *NAT2* to the development of acute alcoholic pancreatitis.

Materials and methods. DNA samples were obtained from 547 unrelated patients with acute alcoholic pancreatitis and 573 unrelated individuals without gastrointestinal diseases. A survey selected individuals with the alcohol consumption of >200 g/week pure ethanol two times a week or more during 10 or more years. Genotyping was performed with PCR using TaqMan allelic discrimination assays.

Results. No association was observed between the *NAT2* allelic rs1799930 (590G>A) polymorphism, risk of acute alcoholic pancreatitis, duration and rate of alcohol consumption. The 590G>A variant of rs1799930 in gene *NAT2* correlated with an increased risk of acute alcoholic pancreatitis (odds ratio 2.16; 95% confidence interval 1.13–4.12) under alcohol consumption >200 g/week pure ethanol.

Conclusion. The rs1799930 G/A polymorphism of gene *NAT2* increases the risk of acute pancreatitis under alcohol consumption >200 g/week pure ethanol.

Keywords: acute alcoholic pancreatitis, gene *NAT2* polymorphism rs1799930 (590G>A)

Conflicts of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Samgina T.A. Mutual Effect of NAT2 rs1799930 (590G>A) Polymorphism and Alcohol Abuse on Risk of Acute Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):40–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-40-44>.

Важную роль в развитии острого панкреатита исследования последних лет отводят действию химических токсинов из окружающей среды и нарушению регуляции процессов про- и антиоксидантной защиты. Так, была выявлена ассоциация острого небилиарного панкреатита с курением [1], а у курящих и употребляющих алкогольные напитки пациентов с острым панкреатитом (ОП) отмечался повышенный риск развития панкреонекроза [2]. Несмотря на многочисленные исследования, генетические механизмы реализации предрасположенности к ОП и его осложнениям пока недостаточно изучены, но очевидно, что генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы (АОС) играют в этом важную роль.

Ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) — цитозольный фермент, функция которого заключается как в активации, так и дезактивации ариламина, гидразина и канцерогенов. Ген локализован на 8 р22 и содержит 6 пептидных последовательностей, которые ранее были определены из триптических пептидов полиморфного NAT [3]. Как NAT1, так и NAT2 приводят к появлению функциональных белков NAT в трансфицированных клетках COS-1, о чем свидетельствует их ферментативная активность с субстратом ариламина — сульфаматамином. Аллельные варианты NAT2 гена связаны с точковыми мутациями, большинство которых нарушают каталитические функции и стабильность фермента. Существует не меньше 13 аллельных вариантов гена NAT2 [3]. Ген NAT2 играет важную роль в индивидуальном физиологическом ответе на различные ксенобиотики — экзогенные химические вещества и лекарства [4, 5].

Полиморфизмы этого гена также связаны с более высоким уровнем заболеваемости раком и лекарственной токсичностью. В азиатской популяции по результатам метаанализа была обнаружена ассоциация гетерозиготного генотипа с повышенным риском развития онкологических заболеваний в целом [6] и рака поджелудочной железы у курящих в частности [7].

Цель исследования — определить вклад полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A и злоупотребления алкоголем в развитие острого алкогольного панкреатита.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 547 неродственных больных острым алкогольным панкреатитом (154 женщины и 393 мужчины) русской национальности (самоидентифицированы), находившихся

на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2012 по 2015 год, и 573 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний ЖКТ (161 женщина и 412 мужчин). Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$ года, здоровых лиц — $47,8 \pm 12,1$ года.

Диагноз ОП устанавливали с использованием современной классификации острого панкреатита, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 г. с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 г. Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г., с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ и МРТ поджелудочной железы, ЭГДС) методов исследования. У 201 больного острый панкреатит развился на фоне хронического злоупотребления алкоголем, алкогольного гепатита. У 123 больных имел место стерильный мелкоочаговый панкреонекроз, у 97 развился инфицированный панкреонекроз, у 154 острый панкреатит осложнился развитием перипанкреатического инфильтрата, у 120 — ферментативного перитонита, у 101 — псевдокисты, у 111 — гнойно-некротического перипанкреатита.

В развитии острого панкреатита основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изучение совместного влияния полиморфных вариантов генов и средовых факторов риска [8–13] представляется важным этапом исследования патогенеза заболевания.

На основании результатов проведенного анкетирования в обследуемых группах пациентов нами было проанализировано влияние злоупотребления алкоголем на риск развития острого алкогольного панкреатита.

Все участники исследования при поступлении заполняли анкеты, разработанные на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ [14].

Характер употребления алкоголя оценивали по частоте его потребления, объему и длительности [14]. Анкета содержала вопросы по частоте употребления алкогольных напитков (варианты ответов: реже 1 раза в месяц/или не употребляю; 1–2 раза в месяц; 1–2 раза в неделю; 3–4 раза в неделю; в течение нескольких дней (запой); другое); названию алкогольного напитка; объему употребления; продолжительности употребления алкогольных напитков. Объем алкоголя в граммах этанола рассчитывали исходя из известного процентного содержания этанола в каждом виде алкогольного напитка [9].

В зависимости от объема употребляемого алкоголя в перерасчете на этанол (г) в неделю участники исследования подразделялись на две группы: употреблявшие алкоголь менее 200 г в неделю и употреблявшие более 200 г в неделю. Данное значение выбрано в качестве порогового, так как оно представляет медиану (в граммах чистого этанола) среди максимальных уровней «безопасного потребления алкоголя» в неделю, одобренного во многих странах в соответствии с национальными рекомендациями [10]. По частоте употребления алкоголя участники исследования были разделены на две группы: употребляющие алкоголь от 1 до 2 дней в месяц или реже и употребляющие алкоголь 1 или более дней в неделю. Значение выбрано в качестве порогового для разделения участников исследования на группы, так как оно представляет медиану. Согласно длительности употребления алкоголя все пациенты были разделены на 2 группы: с продолжительностью употребления алкоголя до 10 лет и употребляющих алкоголь в течение 10 или более лет. Данное значение выбрано в качестве порогового, так как оно представляет медиану.

К злоупотребляющим алкоголем относили лиц, употребляющих крепкие спиртные напитки 2 раза в неделю и более, употребляющих 200 г этанола и более, при длительности 10 лет и более.

Забор венозной крови для поведения молекулярно-генетического анализа проводили у всех обследуемых. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов генов с риском развития осложнений ОП использовали критерий χ^2 и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), SNPstats.

Результаты исследования и их обсуждение

Генотипы полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A находились в соответствии с распределением Харди — Вайнберга ($p > 0,05$). Ассоциаций изучаемого полиморфизма гена с риском развития острого алкогольного панкреатита мы не обнаружили (табл. 1).

Нами было изучено совместное влияние алкоголя (объем, частота и длительность употребления) и полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A

на риск развития острого панкреатита. Ассоциации полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A с длительностью и частотой употребления алкоголя не обнаружили. Однако генотип G>A полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A при употреблении алкоголя более 200 г чистого этанола в неделю показал повышенный риск развития ОП (табл. 2).

N-ацетилтрансфераза 2 является одним из ферментов метаболизма 2 фазы трансформации ксенобиотиков, кодируется геном *NAT2* [15]. *NAT2* участвует в детоксикации токсичных арил-аминов, ароматических аминов, гидразинов, которые принадлежат к конечным канцерогенам, вовлеченным в процесс развития рака посредством N-ацетилирования и O-ацетилирования [15, 16]. Ген *NAT2* расположен в хромосоме в положении 8q21.3—23.1, известно несколько полиморфизмов одиночных нуклеотидов [17, 18]. Роль полиморфизма гена *NAT2* в развитии различных заболеваний может быть весьма велика, и данные исследований в европейской и азиатской популяциях разнообразны. Исследований при остром и хроническом панкреатите мы не нашли.

Известно, что скорость ацетилирования, которая определяется активностью *NAT2*, значительно различается в популяции. Так, среди европейцев носители аллельных вариантов гена *NAT2* (*NAT2**5A, *NAT2**5B, *NAT2**6A, *NAT2**6B, *NAT2**7A, *NAT2**7B, *NAT2**14A, *NAT2**14) являются «медленными ацетиляторами». Оказалось, что нежелательные лекарственные реакции препаратов, которые подвергаются ацетилированию, наиболее часто развиваются именно у «медленных ацетиляторов», что связано с увеличением концентрации препарата в плазме крови [19]. Следует отметить, что «медленные ацетиляторы» чаще встречаются среди больных ревматоидным артритом по сравнению со здоровыми лицами [19]. Среди европейцев носители генотипа A/A полиморфизма rs1799930 *NAT2* имели повышенный риск развития рака молочной железы при курении более 5 сигарет в день [20]. Курящие мужчины китайской популяции, носители генотипа A/A и аллеля A, также имели повышенный риск развития рака легких [21]. Однако мутантный аллель A обладал протективным эффектом в отношении развития лейкемии [22]. Проведенный метаанализ, включивший 15450 представителей различных популяций, по изучению связи полиморфизма rs1799930 с риском развития рака толстой кишки выявил слабую его ассоциацию только среди азиатов [6].

Закключение

1. Ассоциации аллелей и генотипов полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A с риском развития ОП мы не обнаружили.

2. Полиморфизм G/A rs1799930 гена *NAT2*-590 повышал риск развития ОП при употреблении алкогольных напитков более 200 г этанола в неделю.

Таблица 1. Анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A с риском развития острого алкогольного панкреатита (кодминантная модель)

Table 1. Association of gene NAT2 allelic polymorphism rs1799930 (590G>A) with acute alcoholic pancreatitis (codominant model)

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель Genotype, allele	n (%)		p	ОШ (95 ДИ) cor OR (95 % CI)
		здоровые healthy (n = 573)	больные disease (n = 547)		
nAT2-590 G>A rs1799930	G/G	300 (53,6)	273 (50,0)	0,37	1,00
	G/A	217 (38,8)	221 (40,5)		1,12 (0,87–1,44)
	A/A	43 (7,7)	52 (9,5)		1,33 (0,86–2,06)
	A	0,27	0,3	0,16	1,14 (0,95–1,37)

Таблица 2. Влияние злоупотребления алкоголем более 200 г этанола в неделю и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие острого алкогольного панкреатита

Table 2. Effect of alcohol consumption >200 g/week pure ethanol and gene NAT2 polymorphism rs1799930 (590G>A) on acute alcoholic pancreatitis rate

Генотипы Genotypes	Отсутствие фактора риска (f-) No risk factor (f-)			Наличие фактора риска (f+) Risk factor present (f+)		
	здоровые healthy	больные disease	ОШ (95 % ДИ), p ¹ OR (95 % CI), p ¹	здоровые healthy	больные disease	ОШ (95 % ДИ), p ¹ OR (95 % CI), p ¹
NAT2 (rs1799930)						
G/G–A/A	261 (61,0)	203 (60,6)	1,02 (0,76–1,36)	44 (74,6)	121 (57,6)	2,16 (1,13–4,12) 0,018 ^{OD}
G/A	167 (39,0)	132 (39,4)	0,91	15 (25,4)	89 (42,4)	

Примечание: p — уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска; ^{OD} — сверхдоминантная модель.

Note: p — the level of significance achieved when analysing the interaction between SNP and the risk factor; ^{OD} — overdominance model.

Литература/References

- Setiawan V.W., Pandol S.J., Porcel J., Wilkens L.R., Le Marchand L., Pike M.C., Monroe K.R. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas*. 2016;45(6):819–25. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657
- Ahmed Ali U., Issa Y., Hagenaars J.C., Bakker O.J., van Goor H., Nieuwenhuijs V.B., et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):738–46. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040
- Blum M., Grant D.M., McBride W., Heim M., Meyer U.A. Human arylamine-N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol*. 1990;9(3):193–203. DOI: 10.1089/dna.1990.9.193
- Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B., Poloni E.S. Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PloS One*. 2011;6(4):e18507. DOI: 10.1371/journal.pone.0018507
- Hein D.W., Grant D.M., Sim E. Update on consensus arylamine N-acetyltransferase gene nomenclature. *Pharmacogenetics*. 2000;10(4):291–2. DOI: 10.1097/00008571-200006000-00002
- Tian F.S., Shen L., Ren Y.W., Zhang Y. N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms are associated with susceptibility to cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5621–6. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5621
- Jang J.H., Cotterchio M., Borgida A., Gallinger S. Genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, cigarette smoking and pancreatic cancer risk. *Carcinogenesis*. 2012;33(4):818–27. DOI: 10.1093/carcin/bgs028
- Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., Hawes R.H. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatol*. 2008;8(4–5):520–31. DOI: 10.1159/000152001
- МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. М.: Бином; 2001. [McNally P.R. Secrets of gastroenterology. Moscow: Binom; 2001 (In Russ.).]
- Furtwaengler N.A., de Visser R.O. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines. *Drug Alcohol Rev*. 2013;32(1):11–8. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2012.00475.x
- Forsmark C.E., Baillie J.; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol*. 132(5):2022–44. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.065
- Somogyi L., Martin S.P., Venkatesan T., Ulrich C.D. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology*. 2001;120(3):708–17. DOI: 10.1053/gast.2001.22333
- Weiss F.U., Laemmerhirt F., Lerch M.M. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visc Med*. 2019;35(2):73–81. DOI: 10.1159/000499138
- Polonikov A.V., Samgina T.A., Nazarenko P.M., Bushueva O.Y. Alcohol consumption and cigarette smoking are important modifiers of the association between acute pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 locus in men. *Pancreas*. 2017;46(2):230–6. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000729
- Geller F., Soborg B., Koch A., Michelsen S.W. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. *Arch Toxicol*. 2016;90:883–9. DOI: 10.1007/s00204-015-1501-1
- Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I., Ataman A.V., Solodilova M.A., Polonikov A.V. Synergism between the N-acetyltransferase 2 gene and oxidant exposure increases the risk of idiopathic male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(3):362–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.04.008

17. *Adithan C., Subathra A.* NAT2 gene polymorphism: covert drug interaction causing phenytoin toxicity. *Indian J Med Res.* 2016;143(5):542–4. DOI: 10.4103/0971-5916.187101
18. *Sun J.D., Yuan H., Hu H.Q., Yu H.M.* Association of N-acetyltransferase-2 polymorphism with an increased risk of coronary heart disease in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):15016954. DOI: 10.4238/gmr.15016954
19. *Кукес В.Г.* Метаболизм лекарственных средств: клиничко-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004. [*Kukes V.G.* Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (In Russ.)].
20. *Kasajova P., Holubekova V., Mendelova A., Lasabova Z., Zubor P., Kudela E.* Active cigarette smoking and the risk of breast cancer at the level of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms. *Tumor Biology.* 2016;37(6):7929–37. DOI: 10.1007/s13277-015-4685-3
21. *Tian F., Zhang Y., Ren Y., Shen L.* N-Acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism and exposure to smoking in lung cancer of Chinese males. *Medical Oncology.* 2014;31(8):90. DOI: 10.1007/s12032-014-0090-9
22. *Zou Y., Dong S., Xu S., Gong Q., Chen J.* Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):7499. DOI: 10.1097/MD.00000000000007499

Сведения об авторе

Самгина Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет». Контактная информация: tass@list.ru; 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

Information about the author

Tatyana A. Samgina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases No. 2, Kursk State Medical University. Contact information: tass@list.ru; 305000, Kursk, Karla Marksa str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

Поступила: 13.07.2020 Поступила после доработки: 03.12.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 13.07.2020 Revision received: 03.12.2020 Published: 25.12.2020

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50>
УДК 612.085.357.65-616[008.811.6-351.5]:002



Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазах

К.Х. Ахмедов*, М.А. Эргашев, А. Мелибобоев, Э.Х. Болтаев

*Термезский филиал Ташкентской медицинской академии
Термез, Республика Узбекистан*

Цель: изучить роль микроциркуляторных изменений печени при экспериментальном внепеченочном холестазах.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции. Крысам воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока.

Результаты. У животных с перевязкой общего желчного протока выявлены нарушения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравазальных изменений, нарушением ангиоархитектоники печени, заметным увеличением площади дистрофических поражений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади «немых» зон, в которых полностью отсутствует кровоток.

Выводы. В результате эксперимента были обнаружены микроциркуляторные изменения печени, связанные с нарушением реологических свойств крови, а в последующем — с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

Ключевые слова: холестаз, микроциркуляция, ангиоархитектоника

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ахмедов К.Х., Эргашев М.А., Мелибобоев А., Болтаев Э.Х. Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазах. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):45–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50>.

Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis

Kamoliddin Kh. Akhmedov*, Mansur A. Ergashev, Akmal N. Meliboboyev, Eshmamat H. Boltayev

*Termez Branch of the Tashkent Medical Academy
Termez, Uzbekistan*

Aim. Investigation of hepatic microhaemocirculation effects in experimental extrahepatic cholestasis.

Materials and Methods. Experiments were carried out with a mixed group of 48 white mongrel male rats. Extrahepatic cholestasis was modelled in rats with via the ligation of common bile duct.

Results. Animals with ligated common bile duct showed abnormalities in peripheral hepatic circulation manifested by a complex of intravascular, vascular and paravascular changes, hepatic angioarchitectonics disturbance, a marked growth of parenchymal dystrophic lesions in the form of post-haemorrhagic foci. The disturbance was pronounced towards a virtual degradation of hepatic parenchyma and the growth of “numb” zones with ceased circulation.

Conclusion. The trials revealed microcirculatory changes in the liver associated with rheological disturbance of blood and, subsequently, the toxic impact of failed metabolism.

Keywords: cholestasis, microcirculation, angioarchitectonics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Akhmedov K.Kh., Ergashev M.A., Meliboboyev A.N., Boltayev E.H. Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):45–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50>.

Синдром холестаза является частым проявлением хронических заболеваний печени (ХЗП) любой этиологии: алкогольной, вирусной, медикаментозной, метаболической. В основе формирования холестаза лежит нарушение синтеза, секреции или оттока желчи [1, 2].

Известно, что развивающаяся при холестазе гипертензия в желчных протоках и ахолия вызывают серьезные функциональные и морфологические изменения в печени и ведут к быстрому нарастанию печеночной недостаточности [2–4].

Достижения гепатологии последних десятилетий обогатили клиницистов новыми представлениями об эволюции токсических повреждений печени при холестазе. Печеночный ответ на токсическое влияние включает воспалительную реакцию, фиброгенез и регенерацию, и вследствие аккумуляции внеклеточного матрикса формируется цирроз печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Известно, что микроциркуляторное русло вместе с соединительной тканью первым реагирует на воздействие различных патологических факторов, а эндотелий как основной компонент системы микроциркуляции обеспечивает регуляцию проницаемости сосудов, контроль гемостаза, выполнение транспортных и барьерных функций, модуляцию процессов воспаления, регенерации и метаболизма внеклеточного матрикса.

В этом контексте микроциркуляторные нарушения и измененный эндотелиальный статус относятся к числу патогенетически значимых в условиях токсического поражения печени при холестазе, так как способствуют более тяжелому течению болезни, формированию хронических и затяжных форм заболеваний [5–7].

Именно эти аспекты послужили побудительным мотивом к исследованию состояния и функционирования системы периферического кровообращения при экспериментальном холестазе.

Цель исследования — изучить роль микроциркуляторных изменений печени при экспериментальном внепеченочном холестазе.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции с исходной массой 180–200 г, содержащихся в лабораторном рационе в условиях вивария. У 24 крыс воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока [8]. Общая летальность в данной группе составила 29,2%. Контролем служили ложнопериоперированные животные (16 крыс), которым проводили только лапаротомию в асептических условиях. В этих группах летальности не наблюдалось. Интактную группу составили 8 крыс. Исследования проводили через 1, 3, 7 и 15 суток после воспроизведения моделей. Выбор сроков исследования связан с развитием существенных морфофункциональных изменений в печени при экспериментальном холестазе [8]. Схема опыта представлена в таблице.

Биомикроскопическое исследование микроциркуляторного русла печени, почек и поджелудочной железы подопытных животных осуществлялось люминесцентным микроскопом «ЛЮМАМ-ИЗ» с использованием контактного объектива 10×0,40 и 25×0,40 [9]. Прижизненная биомикроскопия проводилась под общим тиопенталовым наркозом в дозе 70 мг/кг массы тела животного. Брюшную полость вскрывали круговым разрезом ниже реберной дуги. Наркотизированных животных фиксировали на манипуляционном столике с нагревательным устройством, поддерживающим постоянную температуру тела (37 °C). Для уменьшения печени движениями диафрагмы между печенью и диафрагмой вводили фиксируемое зеркало. Для поддержания влажности исследуемой поверхности органы постоянно орошали физиологическим раствором NaCl 0,9%. Результаты исследования фотографировали.

Результаты и обсуждение

Между желчными капиллярами и синусоидами печеночной паренхимы имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь. Такое взаимодействие позволяет предположить, что нарушение

Таблица. Схема эксперимента внепеченочного холестаза при перевязке общего желчного протока
Table. Modelling of extrahepatic cholestasis via ligation of common bile duct

Группа животных Animal group	Сроки эксперимента, сутки Duration of experiment, days				Всего Total	Летальность, % Mortality, %
	1	3	7	15		
Интактная Intact	2	2	2	2	8	-
Контроль Control	4/4	4/4	4/4	4/4	16/16	
Внепеченочный холестаз Extrahepatic cholestasis	6/5	6/4	6/4	6/4	24/17	29,2

Примечание: в числителе — первоначальное количество животных в группах; в знаменателе — число животных, взятых на исследование с учетом летальности.

Note: numerators are initial numbers of animals; denominators are mortality-corrected numbers.

пассажа, а впоследствии и образование желчи будет сказываться на деятельности сосудов микроциркуляторного русла печени.

При люминесцентной биомикроскопии ткань печени интактных животных представляется зеленовато-голубой, а сосуды имеют темный оттенок. В поле зрения хорошо видны порталные венулы, от которых веером отходят часто ветвящиеся и анастомозирующие между собой синусоиды (рис. 1).

Синусоиды представляют собой гладкостенные трубки в виде цилиндра, скорость кровотока в них сильно варьирует. Так, в синусоидах, расположенных в центре долек, скорость тока крови несколько больше по сравнению с синусоидами, расположенными по периферии долек. Наряду с действующими синусоидами определяется незначительное число нефункционирующих, плазматических синусоидов. Перед впадением синусоидов в центральную собирательную венулу, происходящим под прямым углом или близким к таковому, в большинстве случаев отмечается сужение просвета синусоида. Это указывает на наличие сфинктеров, регулирующих внутриорганный кровообращение [8]. Центральные собирательные печеночные венулы, в свою очередь, как правило, имеют древовидную форму. В случаях, когда в них впадают 2–3 собирательные венулы, имеют форму, близкую к цилиндрической. Стенки всех сосудов микроциркуляторного русла печени имеют четкие, ровные границы. Кровоток в элементах микроциркуляторного русла печени интактных животных носит непрерывный, струйный характер.

В контрольной группе крыс, которым проводилась только лишь лапаротомия, микроциркуляторное русло печени отреагировало незначительным расширением синусоидов и центральных собирательных венул, мелкозернистым характером кровотока, некоторым замедлением ее скорости в них по сравнению с интактной группой животных. Начавшись в первые сутки, к 3-м суткам

изменения несколько усугубились. В дальнейшем — на 7-е и 15-е сутки — картина микроциркуляторного русла печени контрольных животных характеризовалась практически полным восстановлением структурных и гемодинамических параметров (рис. 2), что выражается в восстановлении просвета спазмированных микрососудов, характера и скорости кровотока в них. Выявленные у животных контрольной группы изменения являются результатом лапаротомии и носят, как показали исследования, преходящий характер.

У животных с перевязкой общего желчного протока, в отличие от животных контрольной группы, выявлены существенные изменения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравазальных изменений.

Исход первых суток эксперимента характеризовался бурым оттенком и некоторым уплотнением паренхимы печени. Микроскопически ангиоархитектоника печени в целом сохранена. Имеет место потеря четкости контура сосудов, отдельные сосуды в поле зрения не функционируют, заполнены застойной кровью. Выражены межсинусоидальные анастомозы (рис. 3).

Кровоток в функционирующих сосудах приобрел мелкозернистый, местами прерывистый характер. Вокруг отдельных собирательных венул, особенно у устья впадения синусоидов, имеются петехиальные очаги кровоизлияний, что свидетельствует о повышении проницаемости стенки микрососудов.

К 3-м суткам эксперимента печень резко увеличена в объеме, консистенция ее уплотнена, поверхность бугристая, имеют место также мелкоточечные субкапсулярные кровоизлияния. При биомикроскопии ангиоархитектоника печени нарушена из-за заметного увеличения площади дистрофических изменений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации, обу-

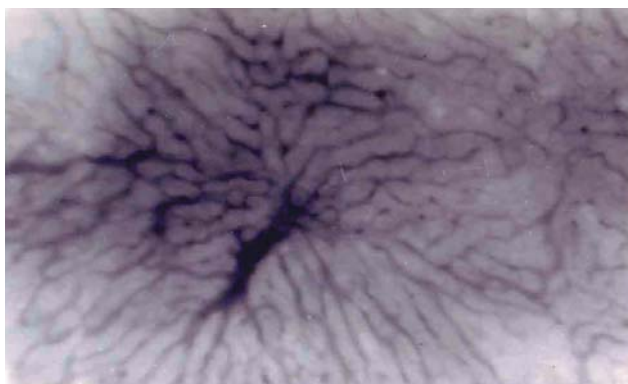


Рис. 1. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлуоресценция интактных животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 1. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, intact animals, magn. $\times 75$



Рис. 2. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлуоресценция контрольных животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 2. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, control animals, magn. $\times 75$

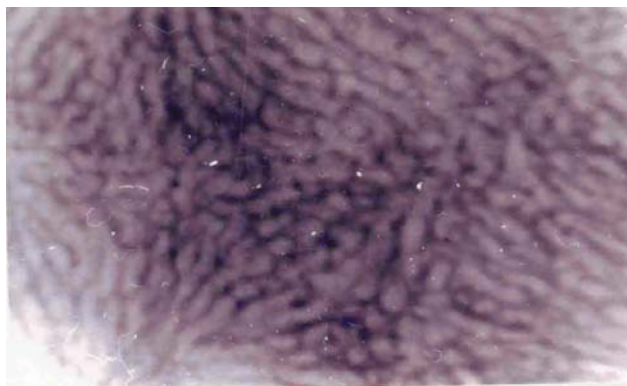


Рис. 3. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 1-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 3. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 1 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

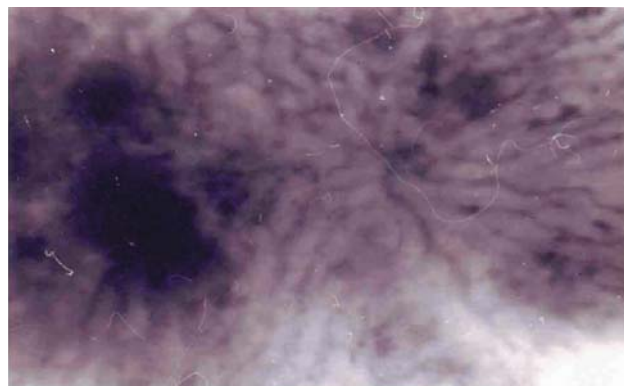


Рис. 4а. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 3-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 4a. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 3 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$



Рис. 4б. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 3-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 4b. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 3 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$



Рис. 5. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 7-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 5. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 7 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

славливающей дезорганизацию микрососудистого русла, деформирование синусоидов. Границы сосудов размыты, отдельные синусоиды заполнены застойной кровью, резко расширены. Межсинусоидальные анастомозы также расширены за счет застойной крови (рис. 4а).

Отдельные участки паренхимы по характеру перфузии существенно отличаются, что придает микроциркуляторной картине оттенки мозаичности. Так, наблюдается вазоконстрикция и уменьшение числа функционирующих терминальных печеночных венул и синусоидов, различное их кровенаполнение (рис. 4б).

Кровоток прерывистый, крупнозернистый за счет агрегатов, резко замедлен. По мере увеличения длительности холестаза и нарастания

гипертензии в желчных протоках к 7-м суткам расстройства микроциркуляции прогрессировали, что выражалось в развитии так называемой «мускатной» печени. При биомикроскопии нарушения ангиоархитектоники к данному сроку исследований еще более усугубились. Это прежде всего проявилось увеличением степени структурной дезорганизации и дезориентацией элементов микрососудистого русла печеночной паренхимы. Возросла площадь дегенеративных преобразований в печени как за счет роста числа облитерированных и деформированных микрососудов, так и за счет склеротических изменений самой паренхимы (рис. 5). Кровоток в функционирующих микрососудах резко замедлен из-за резко выраженных явлений агрегации и адгезии форменных

элементов крови. Часто встречается маятникообразный характер тока крови.

К заключительному сроку экспериментов — 15-м суткам — структурные и гемодинамические нарушения системы периферического кровообращения печени еще больше усугубились. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади «немых» зон, в которых полностью отсутствует кровоток (рис. 6). Наряду с единичными функционирующими микрососудами отмечается наличие множества фрагментов микрососудов. Кровоток сохранился лишь в отдельных дольках, в центре которых наблюдаются портальные венулы. Кровоток в этих сосудах прерывистый, часто носит маятникообразный характер.

Таким образом, холестатический синдром приводит к развитию широкого спектра сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых сдвигов в системе периферического кровообращения печени. Как показали проведенные исследования, важным фактором в генезе микрогемодинамических расстройств являются изменения реологических свойств крови, так как нарушения функции форменных элементов определяют высокую степень их адгезии, агрегации с развитием гипервязкости крови.

Выводы

1. Развитие внепеченочного холестаза нарушает системную микроциркуляцию печени, и данные нарушения усугубляются по мере длительности холестаза.

2. Микроциркуляторные изменения в исследуемых органах через 1–7 суток связаны с нарушением реологических свойств крови, а в последующем — с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

Литература / References

1. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. Эксперимент клинич гастроэнтерол. 2011;2:58–67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2011;2:58–67(In Russ.).]
2. Hennenberg M., Trebicka J., Biecker E., Schepke M., Sauerbruch T., Heller J. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins. Hepatology. 2007;45(2):495–506. DOI: 10.1002/hep.21502
3. Зафиров В.Б. Клиническое и патогенетическое значение нарушений микроциркуляции и состояния эндотелиальных медиаторов при хронических вирусных заболеваниях печени: автореф. ... дис. канд. мед. наук.

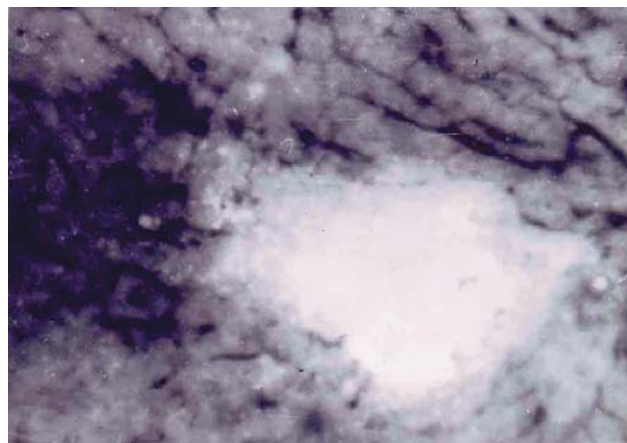


Рис. 6. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 15-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 6. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 15 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

- Пятигорск; 2011. [Zafirova V.B. Clinical and pathogenetic significance of microcirculation disorders and endothelial mediators in chronic viral liver diseases. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Pyatigorsk; 2011 (In Russ.).]
4. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases; from the patient to the molecule. Hepatology. 2006;43(2, suppl 1):121–31.
5. Зуфаров К.А., Садриддинов А.Ф. Склеротические изменения в печени при экспериментальном холестазе и их обратимость после восстановления оттока желчи. Бюл эксперимент биол мед. 1986;52(7):105–8. [Zufarov K.A., Sadriddinov A.F. Sclerotic liver changes in experimental cholestasis and their reversibility in normalised bile outflow. Experimental Biology and Medicine Bulletin. 1986;52(7):105–8 (In Russ.).]
6. Iwakiri Y., Grisham M., Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium. Hepatology. 2008;47(5):1754–63.
7. Yang Y.Y., Lee K.C., Huang Y.T., Wang Y.W., Hou M.C., Lee F.Y., et al. Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis. J Hepatol. 2008;49(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.012
8. Ирискулов Б.У. Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции внутренних органов при экспериментальном сахарном диабете: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ташкент, 1993. [Irisuklov B.U. Rheological disturbance of blood and microcirculation of internal organs in experimental diabetes mellitus. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Tashkent, 1993 (In Russ.).]
9. Шахназарян Н.Г. Оптимизация методов лечения механической желтухи у больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2014. [Shahnazaryan N.G. Therapy optimisation for mechanical icterus in patients with biliopancreatic and duodenal pathology. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Stavropol, 2014 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ахмедов Камолиддин Хакимович* — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: kamoliddin_hakimovich@mail.ru; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Эргашев Мансур Абдукаримович — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: mansurergashov190990@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Мелибобоев Акмал Нематуллаевич — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: akmal.meliboboyev@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Эшмамат Хайитович Болтаев — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: eboltayev90@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Information about the authors

Kamoliddin H. Akhmedov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: kamoliddin_hakimovich@mail.ru; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Mansur A. Ergashev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: mansurergashov190990@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Akmal N. Meliboboyev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: akmal.meliboboyev@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Eshmamat H. Boltayev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: eboltayev90@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Поступила: 11.03.2020 Принята: 18.05.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 11.03.2020 Accepted: 18.05.2020 Published: 25.12.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19

А.А. Шептулин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

Цель обзора: рассмотреть возможные причины диареи у больных с инфекцией COVID-19.

Основные положения. Помимо респираторных симптомов, у пациентов с инфекцией COVID-19 могут наблюдаться и жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, среди которых ведущее место занимает диарея. Данные о ее частоте колеблются от 2 до 40 %. Причины возникновения диареи могут быть связаны с непосредственным взаимодействием вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) слизистой оболочки кишечника, его влиянием на кишечную микробиоту, побочными эффектами проводимой терапии. Возможность диареи выступать в качестве ведущего клинического симптома коронавирусной инфекции затрудняет своевременную диагностику заболевания. Данные литературы о влиянии диареи на течение инфекции COVID-19 противоречивы.

Заключение: эпидемиологические и клинические аспекты данной проблемы требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, диарея, механизмы развития

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):51–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56>.

Diarrhoea in Patients with COVID-19

Arkadiy A. Sheptulin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

Aim. Revision of possible causes of diarrhoea in patients with the COVID-19 infection.

Key points. Apart from respiratory symptoms, patients with the COVID-19 infection may also express gastrointestinal complaints, more frequently of diarrhoea (2–40% incidence rate). The causes of diarrhoea may relate to the virus direct interaction with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in mucosa, its impact on the intestinal microbiota and therapeutic side effects. The possible occurrence of diarrhoea as a leading clinical manifestation of the coronavirus infection hampers its timely diagnosis. Published evidence on the impact of diarrhoea on the course of COVID-19 is contradictory.

Conclusion. Epidemiological and clinical aspects of this problem require further research.

Keywords: COVID-19, diarrhoea, developmental mechanisms

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A. Diarrhoea in Patients with COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):51–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56>.

При характеристике клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) основное внимание уделяется, как правило, респираторным симптомам, определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания. Вместе с тем было опубликовано значительное число работ, в том числе и обзоров, посвященных поражению органов пищеварения при инфекции COVID-19 [1]. При этом, однако, в большинстве случаев авторы ограничиваются лишь указанием частоты тех или иных гастроэнтерологических жалоб (боль в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), не проводя дальнейшую детальную оценку. В доступной литературе мы смогли найти лишь один обзор, посвященный анализу особенностей диареи при инфекции COVID-19 [2], знакомство с которым показывает, что в этой проблеме еще очень много белых пятен.

Эпидемиология

Частота обнаружения диареи при инфекции COVID-19 колеблется в очень широких пределах (табл. 1).

Были проведены 4 метаанализа, посвященных оценке частоты диареи у пациентов с инфекцией COVID-19. Их результаты представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, результаты всех четырех метаанализов оказались сходными.

Объясняя значительные расхождения в частоте диареи, отмеченные в отдельных работах, F.D'Amico и соавт. [2] связали их с отсутствием единых подходов к определению диареи. Сами авторы при этом придерживались правила,

Таблица 1. Частота диареи у пациентов с инфекцией COVID-19

Table 1. Incidence of diarrhoea in COVID-19 patients

Авторы Authors	Страна Country	Число больных с инфекцией COVID-19 Number of COVID-19 patients	Частота диареи Incidence of diarrhoea
Chen N. et al. [3]	Китай China	99	2,0%
Guan W.J. et al. [4]	Китай China	1099	3,8%
Xu X.W. et al. [5]	Китай China	62	3,8%
Liu K. et al. [6]	Китай China	59	8,0%
Zheng T. et al. [7]	Китай China	1320	8,1%
Cheung K.S. et al. [8]	Гонконг Hong Kong	59	13,0%
Park S.K. et al. [9]	Южная Корея South Korea	46	15,0%
Zhao X.Y. et al. [10]	Китай China	91	15,4%
Lin L. et al. [11]	Китай China	95	24,2%
Wei X.S. et al. [12]	Китай China	84	31,0%
Han.C et al. [13]	Китай China	206	32,5%
Zayet S. et al. [14]	Франция France	70	40,0%

Таблица 2. Результаты метаанализов, посвященных оценке частоты диареи у пациентов с инфекцией COVID

Table 2. Meta-analyses of diarrhoea incidence in COVID-19 patients

Авторы Authors	Число исследований Number of studies	Число больных с инфекцией COVID-19 Number of COVID-19 patients	Частота диареи Incidence of diarrhoea
Rokkas T. [15]	35	-	10,4%
Wang H. et al. [16]	21	3024	9,1%
Wan S. et al. [17]	14	1115	7,0%
Parasa S. et al. [18]	29	4805	7,4%

что о диарее можно говорить лишь при частоте жидкого и полуоформленного стула 3 раза в день и чаще. Между тем основополагающим критерием понятия «диарея» является не частота стула, а его консистенция, соответствующая 6-му («кашицеобразный стул») или 7-му («водянистый стул») пунктам по Бристольской шкале консистенции кала. Диарея может быть и с частотой стула 1–2 раза в сутки (например, у больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника). Естественно, что в тех работах, где придерживались того же правила, что и упомянутые авторы, частота диареи оказывалась существенно ниже.

Причины возникновения диареи при инфекции COVID-19

Причины и механизмы развития диареи при инфекции COVID-19 могут быть различными. Известно, что коронавирус проникает в организм, используя рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2). Высокая экспрессия рецепторов ACE2 при COVID-19 выявлена не только во II типе альвеолярных клеток в легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [19]. Вирус COVID-19, получивший название SARS-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром)], взаимодействуя с рецепторами ACE2 на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, может способствовать нарушению ее проницаемости, развитию воспаления и, как следствие, возникновению диареи [2, 20, 21].

Кроме того, кишечный ACE2 функционирует как шаперон для транспортера аминокислот В^о-ангиотензина-1 (В^оAT1). Предполагается, что комплекс В^оAT1/ACE2 в эпителии тонкой кишки регулирует состав и функцию кишечной микробиоты, и коронавирусная инфекция, воздействуя на энтероциты, может способствовать развитию нарушений кишечной микробиоты [22].

В тех случаях, когда диарея развивается уже на фоне терапии инфекции COVID-19, возможен ее лекарственно-индуцированный генез. Показано, например, что частота диареи при применении ритонавира-лопинавира достигает 24% [23]. Описано возникновение диареи как побочного эффекта применения хлорохина и гидроксихлорохина (как в виде монотерапии, так и в комбинации с азитромицином) [24–27]. В экспериментальных исследованиях на мышах было установлено влияние азитромицина на состав микробиоты кишечника (в частности, увеличение содержания в ней энтерококков) [28]. Не следует забывать и о прокинетическом эффекте азитромицина, относящегося к макролидам. Вообще применение антибиотиков играет важную роль в развитии диареи при их назначении после установления диагноза инфекции

COVID-19. Было показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших затем антибиотики, диарея отмечалась в 18,9%, у не получавших их — в 1,1% [11].

Наконец, возникновение диареи у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть результатом развития у больных на фоне антибиотикотерапии *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. А. Sandhu и соавт. [29] описали 9 пациентов с сочетанием инфекции COVID-19 и *C. difficile*-ассоциированной болезни. При этом у 2 пациентов диарея была до поступления, а у 7 развилась после установления диагноза инфекции COVID-19. Средний срок между назначением антибиотиков (цефалоспоринов, меронема, азитромицина) составил 5 дней. Из 9 пациентов 4 умерли (правда, авторы не уточнили от чего: осложнений инфекции COVID-19 или тяжелого течения псевдомембранозного колита). Тем не менее указанная работа свидетельствует о необходимости обязательного обследования больных с инфекцией COVID-19 (особенно протекающей с диареей) на наличие у них токсинов А и В *C. difficile*.

Особенности диареи у пациентов с COVID-19 и ее влияние на течение коронавирусной инфекции

Прежде всего необходимо отметить, что в ряде случаев диарея может выступать на первый план в клинической картине инфекции COVID-19. Так, Y. Song и соавт. [30] привели описание пациента 22 лет, который был госпитализирован с жалобами на диарею (стул с частотой 3–4 раза в сутки) и умеренную лихорадку при отсутствии респираторных симптомов. Тем не менее при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя пневмония, а в мазке, взятом из носоглотки, была обнаружена РНК SARS-CoV-2. X. Yang и соавт. [31] описали пациента 62 лет с инфекцией COVID-19, у которого диарея явилась первым симптомом заболевания; на 2-й день присоединилась лихорадка и только на 3-й день — кашель. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была обнаружена характерная картина коронавирусной пневмонии. F. Ata и соавт. [32] представили пациента 27 лет, поступившего с диареей при отсутствии лихорадки и признаков поражения бронхолегочной системы; через день у него повысилась температура тела, была подтверждена коронавирусная инфекция и обнаружены типичные изменения в легких. Следует вспомнить и 35-летнего пациента в США, госпитализированного в 2019 г. с жалобами на тошноту, рвоту и присоединившуюся позже диарею, у которого впервые была выделена РНК SARS-CoV-2 в кале [33].

Инфекция COVID-19 манифестирует диареей в 3,5–4,2% случаев, при этом респираторные симптомы могут отсутствовать или возникать позже. В связи с этим ряд авторов рекомендуют

в период пандемии коронавирусной инфекции обследовать больных с острой диареей, не имеющей явных этиологических факторов, на наличие РНК SARS-CoV-2, включая и исследование кала [11, 21, 34, 35].

Особенности течения диареи у больных с инфекцией COVID-19 изучены лишь в единичных работах. Отмечено, что продолжительность ее варьировала от 1 до 14 дней (обычно 3–5 дней), а частота стула составляла в среднем $4,3 \pm 2,2$ дефекации в сутки. При этом обычно диарея прекращалась самопроизвольно [13, 36]. Было также показано, что у пациентов с инфекцией COVID-19, у которых была диарея, РНК SARS-CoV-2 в кале выявлялась достоверно чаще (в 77% случаев) по сравнению с пациентами, у которых диарея отсутствовала (17%), а элиминация вируса из стула происходила дольше, чем из носа и глотки [12], что делает потенциально возможным фекально-оральный путь заражения [2]. Кроме того, более длительное сохранение РНК SARS-CoV-2 в кале способно привести к тому, что после выписки пациента с отрицательными результатами исследования на коронавирус мазка из зева и нормальной КТ-картиной легких, но положительным тестом на РНК вируса в кале у него может возникнуть вторая волна лихорадки и диареи, обуславливающая необходимость повторной госпитализации [37].

Влияние диареи на течение инфекции COVID-19 оценивается противоречиво. С одной стороны, было отмечено, что при наличии диареи таких пациентов госпитализируют в 7 раз чаще, чем при ее отсутствии [38]. Диарея способствует большей продолжительности лихорадки и одышки [12]. У пациентов с инфекцией COVID-19 и диареей обнаруживался более высокий уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и α -гидроксибутиратдегидрогеназы, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о развитии «циткинового шторма» и обуславливать более тяжелое течение пневмонии [39].

Метаанализ 4 работ, включавших 299 пациентов с инфекцией COVID-19, имевших желудочно-кишечные симптомы (включая диарею), и 905 пациентов без таковых, показал более высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома при наличии гастроинтестинальных симптомов (отношение шансов [ОШ] = 2,94), но отсутствие различий в показателях смертности (ОШ = 0,91) [40]. Пациенты с инфекцией COVID-19 и диареей требовали более частого перевода на искусственную вентиляцию легких [36].

С другой стороны, не было выявлено различий во времени пребывания в стационаре, а также показателях летальности у пациентов с инфекцией COVID-19, имевших гастроэнтерологические жалобы (в том числе диарею) и не имевших их, и обнаружение вируса в кале не коррелировало с тяжестью течения заболевания [11]. Наличие у пациентов с инфекцией COVID диареи не требо-

вало их более частой госпитализации в отделение интенсивной терапии по сравнению с теми, у которых диареи не было [41].

Лечение диареи у пациентов с инфекцией COVID-19

Лечение диареи у пациентов с инфекцией COVID-19 не разработано, и данные о применении каких-либо антидиарейных препаратов и их эффективности у таких пациентов отсутствуют. Имеются лишь общие указания о необходимости проведения регидратационной терапии и контроля электролитного баланса [2]. В то же время Национальная комиссия Китая по здравоохранению и Национальная администрация по традиционной китайской медицине (China's National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine) рекомендуют больным с тяжелым течением инфекции COVID-19 пробиотики, считая, что они смогут поддержать нормальный баланс микрофлоры и кишечника и предупредить развитие вторичной бактериальной инфекции [42].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы, посвященных эпидемиологическим и клиническим аспектам диареи у больных с инфекцией COVID-19, показывает, что многие вопросы этой актуальной проблемы изучены недостаточно, а полученные данные противоречивы. Это касается значительных расхождений в оценке частоты диареи у таких пациентов, ее влияния на течение коронавирусной инфекции, отсутствия каких-либо рекомендаций по применению антидиарейных препаратов. Несомненно, что причины возникновения диареи при инфекции COVID-19 могут быть различными (непосредственное действие вируса на слизистую оболочку кишечника через рецепторы ACE2, нарушение баланса кишечной микрофлоры и др.). Необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы разработать подходы к эффективному лечению и предупреждению возникновения диареи у таких пациентов.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., и др.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(3):7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
2. *D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L.* Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663–72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001
3. *Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases

- of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
 5. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. DOI: 10.1136/bmj.m606
 6. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Fang M.F., Ma J.P., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
 7. Zheng T., Yang C., Wang H.Y., Chen X., Yu L., Wu C.L., Sun H. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms admitted to Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26146. DOI: 10.1002/jmv.26146
 8. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30448-0. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
 9. Park S.K., Lee C.W., Park D.I., Woo H.Y., Cheong H.S., Shin H.C., et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)30777-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
 10. Zhao X.Y., Xu X.X., Yin H.S., Hu Q.M., Xiong T., Tang Y.Y., et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):311. DOI: 10.1186/s12879-020-05010-w
 11. Lin L., Jiang X., Zhang., Huang S., Zhang Z., Fanf Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. 2020;69(6):997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013
 12. Wei X.S., Wang X., Niu J.C., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H., et al. Diarrhea is associated with prolonged symptoms and viral carriage in corona virus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1753–9.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.030
 13. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W., et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–23. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664
 14. Zayet S., Kadiane-Oussou N.J., Lepiller Q., Zahra H., Royer P.Y., Toko L., et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020;S1286-4579(20)30094-0. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.016
 15. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(4):355–65. DOI: 10.20524/aog.2020.0506
 16. Wang H., Qui P., Liu J., Wang F., Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;S2210-7401(20)30117-0. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012
 17. Wan S., Mingqi L., Ye Z., Yang C., Cai Q., Duan S., Song B. CT manifestations and clinical characteristics of 1115 Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2020;27(7):910–21. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.033
 18. Parasa S., Desai M., Thoguluva C., Patel H.K., Kennedy K.F., Roesch T., et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335
 19. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30282-1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
 20. Zhang H., Li H.B., Lyu J.R., Lei X.M., Li W., Wu G., et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020;96:19–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.027
 21. Viana S.D., Nunes S., Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2020;62:101123. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101123
 22. Barlow A., Landolf K.M., Barlow B., Yeung S.Y.A.Y., Heavner J.J., Claassen C.W., Heavner M.C. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–37. DOI: 10.1002/phar.2398
 23. Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W., et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558
 24. Million M., Lagier J.C., Gautret P., Colson P., Fournier P.E., Amrane S., et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101738. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101738
 25. Damle B., Vourvahis M., Wang E., Leaney J., Corrigan D. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1857.
 26. Lagier J.C., Million M., Gautret P., Colson P., Cortaredona S., Giraud-Gatineau A., et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101791. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101791
 27. Yin J., Prabhakar M., Wang S., Liao S.-X., Peng X., He Y., et al. Different dynamic patterns of β -lactams, quinolones, glycopeptides and macrolides on mouse gut microbial diversity. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126712. DOI: 10.1371/journal.pone.0126712
 28. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos L., et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2272–4. DOI: 10.3201/eid2609.202126
 29. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu J.L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020;69:1143–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320891
 30. Yang X., Zhao J., Yan Q., Zhang Sh., Wang Y., Li Y. A case of COVID-19 patient with the diarrhea as initial symptom and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020; S2210-7401(20)30085-1. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.03.013
 31. Ata F., Almasri H., Sajid J., Yousaf Z. COVID-19 presenting with diarrhoea and hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2020;13(6):e235456. DOI: 10.1136/bcr-2020-235456
 32. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
 33. Ai J.W., Zi H., Wang Y., Huang Q., Wang N., Li L.Y., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: an analysis of seven patients in China. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:308. DOI: 10.3389/fmed.2020.00308
 34. Eder P., Lodyga M., Dobrowolska A., Rydzewska G., Kamhieh-Milz J. Addressing multiple gastroenterological

- aspects of coronavirus disease 2019. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(5):420–30. DOI: 10.20452/pamw.15332
36. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926
 37. Wang X., Zhou Y., Jiang N., Zhou Q., Ma V.L. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. *Int J Infect Dis.* 2020;95:433–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.063
 38. Cholaneril G., Podboy A., Aivaliotas V., Pham E.A., Tarlow B., Spencer S., et al. Association of digestive symptoms and hospitalization in patients with SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv.* 2020;2020.04.23.20076935. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076935
 39. Zhang H., Liao Y.S., Gong J., Liu J., Xia X., Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig Liver Dis.* 2020;S1590-8658(20)30189-4. DOI: 10.1016/j.dld.2020.04.034
 40. Gul F., Lo K.B., Peterson J., McCullough P.A., Goyal A., Rangaswami J. Meta-analysis of outcomes of patients with COVID-19 infection with versus without gastrointestinal symptoms. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;33(3):366–9. DOI: 10.1080/08998280.2020.1771164
 41. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
 42. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020;21(3):125–6. DOI: 10.1111/1751-2980.12851

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow. Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 31.10.2020 Принята: 20.11.2020 Опубликована: 25.12.2020
Submitted: 31.10.2020 Accepted: 20.11.2020 Published: 25.12.2020



Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.Р. Схиртладзе¹, А.А. Тимофеева¹, Е.Л. Буюверова^{1,*}, М.Н. Аладин², Р.Т. Рзаев¹,

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Москва, Российская Федерация

Цель. Представить клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции COVID-19, первым проявлением которой была боль в животе.

Основные положения. 80-летний пациент с нарастающей болью в эпигастрии и лихорадкой госпитализирован в хирургическое отделение, где исключен «острый живот», при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены изменения по типу матового стекла двусторонней локализации, выписан. С подозрением на новую коронавирусную инфекцию госпитализирован в тяжелом состоянии в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Сеченовского Университета. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выделена РНК возбудителя COVID-19. Установлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелой степени, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени, дыхательная недостаточность 1-й степени. Начата терапия азитромицином, гидроксихлорохином, эноксапарином подкожно. На 7-е сутки пребывания в клинике стала нарастать дыхательная недостаточность, при КТ органов грудной клетки прогрессирование — объем поражения составил 50–75 %, что потребовало назначения дексаметазона внутривенно с последующим снижением дозы и отменой, левофлоксацина. На фоне проводимой терапии боль в животе купирована, температура тела нормализовалась, уменьшился объем пораженной паренхимы. Пациент выписан на амбулаторное долечивание. Среди жалоб больных с SARS-CoV-2 — боль в животе, иногда требующая исключения острой хирургической патологии. Эти обстоятельства неизбежно приводят к потере времени оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией и ухудшают прогноз из-за развития тяжелой пневмонии.

Заключение. Представлен гастроэнтерологический вариант клинического дебюта новой коронавирусной инфекции, главным симптомом которого была абдоминальная боль. В условиях сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической обстановки после исключения перитонеальных симптомов необходимо обследование на наличие SARS-CoV-2, а также пневмонию при COVID-19 даже при отсутствии респираторных жалоб.

Ключевые слова: боль в животе, новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Схиртладзе М.Р., Тимофеева А.А., Буюверова Е.Л., Аладин М.Н., Рзаев Р.Т. Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):57–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62>.

Abdominal Pain as First Manifestation of New Coronavirus Infection COVID-19

Manana R. Skhirtladze¹, Anastasiya A. Timofeeva¹, Elena L. Bueverova^{1,*}, Mark N. Aladin², Ramin T. Rzayev¹,

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical case description of abdominal pain as the first manifestation of the new coronavirus infection COVID-19.

Key points. A 80-yr patient was admitted to a surgical unit with growing epigastric pain and fever. Acute abdomen was diagnosed negative, chest computed tomography (CT) revealed two-sided ground-glass opacity, discharged. Hospitalised in a severe condition with presumed new coronavirus infection at the Vasilenko Clinic of

Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, the Sechenov University. COVID-19 agent RNA was detected with PCR. Diagnosis: new coronavirus infection COVID-19, severe degree, community-acquired bilateral polysegmental pneumonia, severe degree, respiratory failure type 1. Therapy with azithromycin, hydroxychloroquine, enoxaparin subcutaneously. Respiratory distress increased on day 7 at the clinic, with 50–75% lesion in chest CT, which required ordering of dexamethasone intravenously, with a subsequent dose reduction and withdrawal, and levofloxacin. Upon the treatment, abdominal pain was eliminated, body temperature normalised and the volume of affected parenchyma decreased. The patient was discharged for outpatient care. Patients with SARS-CoV-2 may have abdominal complaints that may require exclusion of an acute surgical pathology. These circumstances inevitably waste time of assisting patients suffering the new coronavirus infection and worsen the prognosis due to severe pneumonia.

Conclusion. A gastroenterological debut of the new coronavirus infection with the main symptoms of abdominal pain has been presented. The currently continued unfavourable epidemiological situation demands diagnosis for SARS-CoV-2 and COVID-19-associated pneumonia upon the exclusion of peritoneal symptoms even in absence of respiratory complaints.

Keywords: abdominal pain, new coronavirus infection COVID-19, pneumonia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Skhirtladze M.R., Timofeeva A.A., Bueverova E.L., Aladin M.N., Rzaev R.T. Abdominal Pain as First Manifestation of New Coronavirus Infection COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):57–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62>.

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 с установленным возбудителем SARS-CoV-2, начавшаяся в конце 2019 года в Китайской Народной Республике и охватившая многие страны мира, еще долго будет храниться в памяти. Масштабы эпидемии 2002–2004 гг. (коронавирус SARS-CoV с развитием тяжелого острого респираторного синдрома унес жизни 774 человек из 37 стран мира), а также эпидемии 2012 г. (коронавирус MERS-CoV продолжает циркулировать и в настоящее время, до 2020 г. официально зарегистрировано 866 летальных исходов) меркнут перед нынешней ситуацией в мире [1]. Коварство новой коронавирусной инфекции до конца не раскрыто, остается множество вопросов относительно патогенеза, своевременного выявления, макро- и микроскопической диагностики, лечения.

В седьмой версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России от 03.06.2020 г. входными воротами возбудителя указаны эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Основной быстро доступной мишенью SARS-CoV-2 служат альвеолярные клетки II типа (AT2), что обуславливает в большинстве случаев развитие характерных клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции. Это знание и опыт прошлых эпидемий, а также нынешняя работа с пациентами с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, сопровождающейся развитием «циткинового шторма» и КТ-картиной пневмонии разной степени тяжести, обеспечили определенную настороженность врачей и быстрые четкие действия при появлении первых респираторных симптомов.

Гастроэнтерологический вариант возможного клинического дебюта новой коронавирусной инфекции пока не внесен в рекомендации. Однако

известно, что вирус SARS-CoV-2 способен воздействовать и на систему пищеварения. Наблюдение за такими пациентами позволило предположить пути поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) через рецептор-опосредованное проникновение в клетки, индукцию воспаления и увеличение проницаемости слизистой оболочки, влияние на баланс кишечной микробиоты и нарушение функционирования оси «кишка – легкие», что неизбежно отражается на тяжести проявлений и со стороны дыхательной системы [2].

Высокая экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 при COVID-19, помимо альвеолоцитов, отмечается в железистых клетках желудка, энтероцитах [3, 4], обуславливая появление гастроэнтерологических жалоб. Так, в ретроспективном одноцентровом исследовании в Чжухае (Китай) из 95 лабораторно подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 у 58 (61,1%) пациентов были симптомы поражения ЖКТ, из них у 11 (11,6%) они появились до поступления, а у остальных 47 (49,5%) симптомы развились во время госпитализации [5]. Наиболее частыми проявлениями были диарея (преимущественно связанная с приемом антибиотиков) (24,2%), анорексия (17,9%) и тошнота (17,9%). У 11 (11,6%) пациентов не было никаких признаков пневмонии, а только симптомы со стороны ЖКТ. Не выявлено достоверной разницы в клинических исходах между пациентами с гастроэнтерологическими симптомами и без них. РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке и прямой кишке у тяжелых пациентов. Но наличие РНК SARS-CoV-2 в фекалиях не обязательно указывает на более тяжелые проявления со стороны ЖКТ [6–8].

Боль в животе недостаточно изучена у больных, инфицированных SARS-CoV-2. В когортном

исследовании в г. Ухань с участием 139 человек с подтвержденным COVID-19 гастроинтестинальные симптомы были отмечены у 39,6% пациентов, абдоминальная боль — у 8 (5,8%) пациентов [6]. Анализ данных 204 пациентов с диагнозом COVID-19 из провинции Хубэй выявил наличие у 7 человек желудочно-кишечных симптомов при отсутствии респираторных, что послужило поводом к позднему обращению к врачу. Абдоминальная боль была у 0,4% пациентов [9].

В отделении для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией № 2 Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) накоплен определенный опыт ведения таких пациентов. С целью анализа возможных вариантов дебюта проводилось анкетирование 51 пациента в возрасте от 20 до 84 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19. На момент опроса все пациенты имели типичные респираторные симптомы и гипертермию (38–39 °C). 17 (33,3%) пациентов отмечали боль в животе (5–8 баллов по аналоговой шкале боли) в начале заболевания, 2 из них были госпитализированы в хирургический стационар («острый живот» был исключен). Представляем клиническое наблюдение.

В Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко поступил пациент А., 80 лет, с жалобами на боль в эпигастриальной области ноющего характера интенсивностью 8 баллов по аналоговой шкале боли, не связанную с приемом пищи и изменением положения тела, повышение температуры до 38 °C, общую слабость. Вышеуказанные жалобы впервые отметил 26.04.2020. Со слов пациента, контактов с больными COVID-19 не имел, карантинный режим не нарушал, за рубеж не выезжал. Боль в эпигастрии носила нарастающий характер, что послужило поводом для госпитализации в хирургический стационар 06.05.2020. В ходе обследования острая хирургическая патология исключена. При КТ органов грудной клетки выявлены изменения по типу матового стекла, двусторонней локализации (КТ-1, объем поражения до 25%). В связи с подозрением на COVID-19 в тот же день выписан на амбулаторное лечение. Получал амбулаторно азитромицин 500 мг сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки без эффекта, кроме того, с 07.05.2020 к вышеуказанным жалобам присоединилась и стала нарастать одышка, в связи с чем 09.05.2020 пациент был госпитализирован.

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 37,7 °C, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, индекс массы тела 27 кг/м², частота дыхательных движений 22 в мин. SpO₂ 90% при дыхании атмосферным

воздухом, 99% при инсуффляции увлажненного кислорода потоком 6 л/мин, пульс ритмичный, частота сердечных сокращений 93 уд. в мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации болезненный в эпигастриальной области. Перитонеальных симптомов нет. Стул до 5–7 раз в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей.

Взят мазок на РНК вируса SARS-CoV-2, который дал положительный результат. В общем анализе крови обращала на себя внимание абсолютная лимфопения (4,2×10⁹/л лейкоцитов, 3,4×10⁹/л нейтрофилов, 0,6×10⁹/л лимфоцитов). Уровень С-реактивного белка (СРБ) составлял 63,15 мг/л (норма 0–4,999 мг/л), ферритина — 229,6 мкг/л (норма 7–200 мкг/л), амилаза крови в пределах нормальных значений. В кале токсины А и В *C.difficile* не выявлены. На электрокардиограмме синусовый ритм с ЧСС 83 уд. в мин, PQ 0,14 с, QRS 0,08 с, QT 0,35 с, тропонин двукратно отрицательный. При эхокардиографии зоны гипокинеза не выявлены, фракция выброса левого желудочка сохранена. Эзофагогастродуоденоскопия не проводилась в связи с эпидемиологической ситуацией.

На КТ органов грудной клетки при поступлении (в сравнении с описанием КТ от 06.05.2020) выявлено увеличение объема пораженной паренхимы справа и слева за счет нарастания участков «матового стекла», перехода ранее выявляемых участков «матового стекла» в консолидацию. Объем поражения правого и левого легкого 25–50%, степень тяжести КТ-2 (рис. 1).

Учитывая клиническую картину, результаты лабораторно-инструментальных исследований пациенту поставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус лабораторно идентифицирован) тяжелой степени, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой

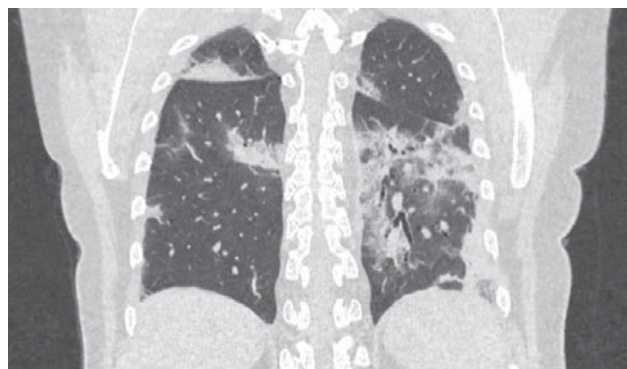


Рис. 1. При поступлении. КТ-2: множественные участки «матового стекла» как с ретикулярными изменениями, так и без ретикулярных изменений, участки консолидации. Объем поражения 25–50%

Fig. 1. At admission. CT-2: multiple ground-glass areas with and without reticular patterns, consolidation. Lung injury 25–50%.

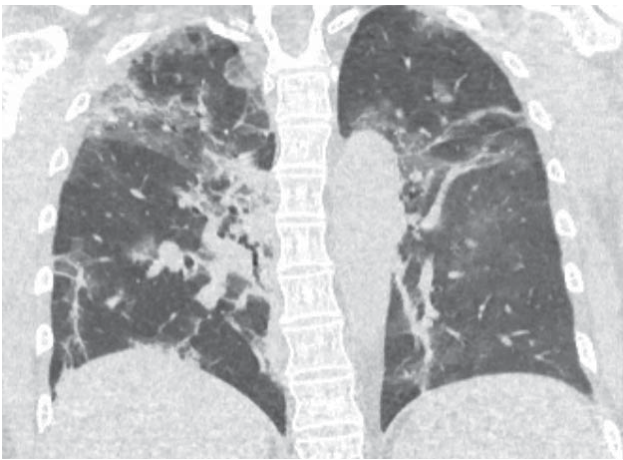


Рис. 2. 7-й день госпитализации. КТ-3: уплотнение ранее выявленных участков измененной паренхимы; увеличение объема пораженной паренхимы за счет нарастания участков «матового стекла», консолидации, ретикулярных изменений на фоне «матового стекла». Объем поражения 50–75%

Fig. 2. Day 7 of hospitalisation. CT-3: compaction of previously revealed altered parenchyma; increased parenchymal lesion due to expanding ground-glass areas, consolidation, reticular patterns. Lung injury 50–75%

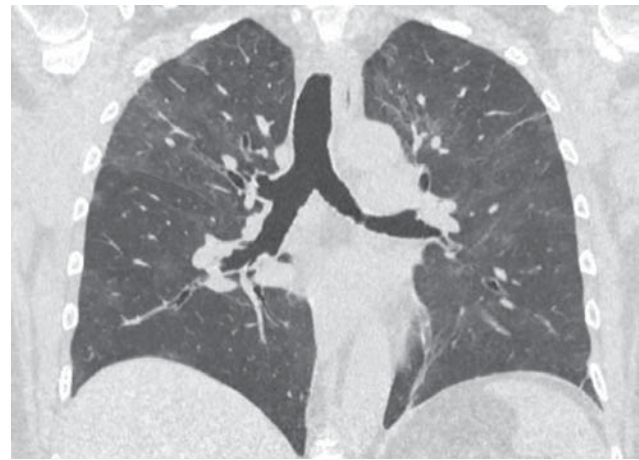


Рис. 3. 15-й день госпитализации. КТ-2. Положительная динамика в виде уплотнения ранее выявленных участков измененной паренхимы с уменьшением объема пораженной паренхимы (объем поражения правого и левого легкого 25–50%)

Fig. 3. Day 15 of hospitalisation. CT-2: positive dynamics of compaction of previously revealed altered parenchyma, reduced parenchymal lesion (both lungs injury 25–50%)

степени, дыхательная недостаточность 1-й степени. Начата терапия азитромицином 500 мг 1 раз в сутки 5 дней, гидроксихлорохином 400 мг 2 раза в сутки 1 день и далее 200 мг 2 раза в сутки 6 дней. Также проводилась терапия аскорбиновой кислотой в дозе 1 г в сутки внутривенно капельно, эноксапарин 0,8 мл подкожно. Несмотря на проводимую терапию, на 7-е сутки пребывания в клинике стала нарастать дыхательная недостаточность, отмечена фебрильная лихорадка, уровень СРБ составил 107,03 мг/л, уровень ферритина 455 мкг/л. При КТ органов грудной клетки прогрессирование — объем поражения составил 50–75% (КТ-3: тяжелая степень) (рис. 2), что потребовало назначения дексаметазона в дозе 12 мг в сутки внутривенно (с последующим снижением дозы и отменой), левофлоксацина в дозе 1000 мг в сутки.

На второй день лечения глюкокортикостероидами отмечена положительная динамика в виде регресса лихорадки, купирования боли в животе, прекращения диареи, снижения уровня СРБ до 37,9 мг/л и ферритина до 55 мкг/л. Нормализация лейкоцитарной формулы ($5,7 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, $4,1 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов, $1,0 \times 10^9/\text{л}$ лимфоцитов) отмечена на пятнадцатый день лечения. При КТ органов грудной клетки положительная динамика в виде уплотнения ранее выявленных участков измененной паренхимы с уменьшением объема пораженной паренхимы (КТ-2) (рис. 3). Пациент был выписан на амбулаторное долечивание с соблюдением двухнедельного карантина.

Обсуждение особенностей клинического наблюдения

Одной из неожиданных проблем в условиях пандемии стала дифференциальная диагностика острой абдоминальной боли. U. Saeed и соавт. проанализировали 76 пациентов, госпитализированных с болью в животе при отсутствии респираторных симптомов в хирургический стационар: у 9 (11,8% случаев) был выявлен положительный тест на COVID-19 [10]. Чаще всего специалисты сталкивались с болью в эпигастрии или верхней трети живота, имитирующей клиническую картину панкреатита [11]. Представленное клиническое наблюдение служит еще одним доказательством данной проблемы.

Пожилой пациент с нарастающей болью в эпигастриальной области с направляющим диагнозом «острый живот» госпитализирован в хирургическое отделение. Отсутствие перитонеальных симптомов, лабораторно-инструментального подтверждения позволили исключить острую ситуацию. Однако в условиях эпидемиологической обстановки обнаруженная КТ картина двусторонней пневмонии диктовала необходимость подтверждения новой коронавирусной инфекции. В период пребывания в терапевтическом стационаре природа пневмонии была доказана. На 7-е сутки, несмотря на проводимую терапию, отмечена резкая отрицательная динамика в виде возвращения фебрильной лихорадки, нарастания дыхательной недостаточности, увеличения уровня СРБ и острофазового белка ферритина, коррелирую-

щих с нарастанием степени тяжести поражения легочной ткани до 50–75 % по данным КТ. Данное ухудшение можно расценивать как развитие «цитокинового шторма» и начало острого респираторного дистресс-синдрома. Положительный эффект от назначения глюкокортикостероидов, блокирующих синтез провоспалительных медиаторов, проявился на второй день их введения значительной клинической динамикой в состоянии пациента. Стоит отметить, что впервые за время болезни исчезла боль в животе, нормализовалась температура тела, значительно изменилась в лучшую сторону КТ-картина легких. Таким образом, особенностью представленного клинического наблюдения является дебют коронавирусной инфекции в виде боли в животе в сочетании с лихорадкой, позднее присоединение респираторных жалоб, тяжелое течение пневмонии, а также явный эффект от назначения глюкокортикостероидов.

Сегодня можно говорить о том, что COVID-19 протекает не только с респираторными симптомами, но и с желудочно-кишечными проявлениями. Официальной статистики ошибочной госпитализации в хирургический стационар с направляющим диагнозом «острый живот» пока нет. Однако появление боли в животе в сочетании с лихорадкой в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, несмотря на редкость такого варианта начала заболевания, диктует необходимость исключать наличие SARS-CoV-2 (методом ПЦР), а также пневмонию (целесообразно проведение КТ органов грудной клетки) даже при отсутствии респираторных жалоб.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.) [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" (In Russ.)]. URL: rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19/.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(3):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
3. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
4. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
5. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69(6):997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013
6. Zhang J., Dong X., Cao Y., Yuan Y., Yang Y., Yan Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;75:1730–41. DOI: 10.1111/all.14238
7. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Poggiali E., Ramos P., Bastoni D., Vercelli A., Magnacavallo A. Abdominal Pain: A Real Challenge in Novel COVID-19 Infection. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(4):001632. DOI: 10.12890/2020_001632
9. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2020;115(5):766–73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
10. Saeed U., Sellevoll H.B., Young V.S., Sandbaek G., Glomsaker T., Mala T. Covid-19 may present with acute abdominal pain. Br J Surg. 2020;107(7):e186–7. DOI: 10.1002/bjs.11674
11. Spinelli A., Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. Br J Surg. 2020;107(7):785–7. DOI: 10.1002/bjs.11627

Сведения об авторах

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: manana.sh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Тимофеева Анастасия Андреевна — врач-кардиолог кардиологического отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.7imofeeva@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-3917>

Information about the authors

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: manana.sh@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Anastasiya A. Timofeeva — Cardiologist, Department of Cardiology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dr.7imofeeva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-3917>

Буюверова Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Аладин Марк Николаевич — клинический ординатор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».
Контактная информация: aladinmark97@gmail.com;
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-390x>

Рзаев Рамин Теймурхан-оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

***Elena L. Bueverova** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Mark N. Aladin — Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: aladinmark97@gmail.com;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-390x>

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Physician (X-ray), Department of X-ray Diagnostics, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ramin-rz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Поступила: 17.09.2020 Принята: 07.12.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 17.09.2020 Accepted: 07.12.2020 Published: 25.12.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Эндоскопическое выявление метастатического поражения желудка при меланоме кожи

М.Ю. Кабанов^{1,2}, К.В. Семенцов^{1,2}, Д.Б. Дегтерев², М.Я. Беликова^{1,2}, Д.К. Савченков^{1,2,*}, Т.Е. Кошелев¹, А.К. Стечишина¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать вариант течения диссеминированной меланомы кожи и эндоскопическую картину патогномичных пигментированных метастазов меланомы в желудок.

Основное содержание. Пациентка 66 лет госпитализирована с жалобами на одышку, общую слабость, кашель и подозрением на внебольничную пневмонию. Пациентке выполнено комплексное обследование, включившее компьютерную томографию, согласно результатам которой заподозрено новообразование правого легкого с вторичными изменениями в органах груди и живота. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в кардии и теле желудка визуализированы множественные пигментированные пятна и выступающие в просвет бляшки черного цвета, что расценено как метастазы меланомы в желудок. Эндоскопическая верификация метастазов способствовала правильной постановке диагноза и выявлению первичной меланомы кожи.

Заключение. Симптомы метастазирования меланомы в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) неспецифичны, чаще всего выявление метастазов происходит при диссеминации процесса. При эндоскопии необходимо не только правильно верифицировать пигментированные поражения слизистой оболочки, но и помнить о вероятности развития непигментированных метастазов желудочно-кишечного тракта у пациентов с меланомой кожи в анамнезе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кабанов М.Ю., Семенцов К.В., Дегтерев Д.Б., Беликова М.Я., Савченков Д.К., Кошелев Т.Е., Стечишина А.К. Эндоскопическое выявление метастатического поражения желудка при меланоме кожи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):63–68. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-63-68>.

Endoscopic Detection of Gastric Metastases in Skin Melanoma

Maksim Yu. Kabanov^{1,2}, Konstantin V. Sementsov^{1,2}, Denis B. Degterev², Maria Ya. Belikova^{1,2}, Dmitry K. Savchenkov^{1,2,*}, Taras E. Koshelev¹, Arina K. Stechishin¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

² War Veterans' Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

Aim. A clinical description of disseminated skin melanoma with endoscopic observation of its pathognomonic pigmented metastases into the stomach.

Key points. A 66-yr patient was hospitalised with dyspnoea, general weakness, cough and suspected community-acquired pneumonia. The patient had a complex examination, including computed tomography, which revealed a presumed malignancy of the right lung with secondary changes in the chest and abdominal organs. Esophago-gastroduodenoscopy (EGDS) visualised multiple pigmented spots and raised black plaques in cardia and the gastric body diagnosed as a metastasising melanoma in stomach. Endoscopic verification of the metastases confirmed the correct diagnosis of primary skin melanoma.

Conclusion. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract has non-specific symptoms and most often occurs during the dissemination process. Endoscopy should be used to correctly verify pigmented mucosal lesions, necessarily allowing for non-pigmented gastric neoplasms in patients with skin melanoma in history.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kabanov M. Yu., Sementsov K.V., Degterev D.B., Belikova M.Ya., Savchenkov D.K., Koshelev T.E., Stechishin A.K. Endoscopic Detection of Gastric Metastases in Skin Melanoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):63–68. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-63-68>.

Меланома составляет около 1–3% в структуре всех онкологических заболеваний. Заболеваемость в Европе варьирует от (3–5):100 000 в средиземноморских странах до (12–35):100 000 в скандинавских странах, в Австралии и Новой Зеландии составляя более 50:100 000 [1]. Показатели заболеваемости повышаются на протяжении последних 40 лет. Меланома кожи является одной из наиболее частых причин метастатического поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом наиболее распространены поражения тонкой и толстой кишки. Согласно наиболее крупному клинико-патоморфологическому анализу, включившему 652 пациентов с диссеминированной меланомой, при вскрытии у 58% пациентов были обнаружены метастазы в тонкой кишке, у 26% — метастазы в желудке, однако только у 1,5% пациентов из всей группы метастазы в ЖКТ были выявлены прижизненно [2]. Совершенствование инструментальных методов исследования повышает частоту выявления отдаленных метастазов меланомы. Увеличение количества проводимых эндоскопических исследований происходит одновременно с повышением их высокотехнологических диагностических возможностей [3]. В доступных нам русскоязычных публикациях мы не встретили случаев демонстрации эндоскопической картины патогномичных пигментированных метастазов меланомы в желудок.

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать вариант течения диссеминированной меланомы кожи и эндоскопическую картину патогномичных пигментированных метастазов меланомы в желудок.

Клиническое наблюдение

Пациентка 66 лет в марте 2020 г. госпитализирована в терапевтическое отделение СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» в связи нарастанием дыхательной недостаточности с диагнозом: Внебольничная правосторонняя пневмония средней степени тяжести. ДН 2 ст. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. ЦВБ, ДЭ 2 ст. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, вне пароксизма. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Распространенный остеопороз позвоночника. Трофическая язва 4-го и 5-го пальцев левой стопы.

Пациентке была выполнена компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием. Выявлено новообразование средней доли правого легкого с вторичными изменениями в обоих легких, в лимфатических узлах средостения, в пе-

чени, в почках, возможно, единичный вторичный очаг или киста селезенки; канцероматоз брюшины; умеренно выраженный асцит. Визуализированы подкожные лимфатические узлы грудной и брюшной стенки, инфильтрация жировой клетчатки груди и живота справа. Описаны гидроперикард, двусторонний гидроторакс, дисковидные ателектазы над диафрагмой слева. Заподозрена пневмония S8 и S9 справа.

После стабилизации состояния пациентки в связи с выявленной анемией средней степени тяжести была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Использован видеогастроскоп Olympus GIF-N185 (Olympus Medical Systems Corporation, Япония), обладающий HDTV-визуализацией и близким фокусом (Close Focus). Эндоскопическая картина пищевода и кардиоэзофагеального перехода была без значимых изменений. В кардии и теле желудка визуализированы множественные пигментированные пятна и выступающие в просвет бляшки черного цвета (рис. 1) максимальным размером около 15 мм, верхушки бляшек бугристые, черного цвета; визуализированы субэпителиальные шаровидные новообразования до 15 мм в диаметре, выступающие в просвет, темно-бурого цвета, с эрозированной верхушкой, покрытой плотным несмываемым налетом (рис. 2 и 3). При узкоспектральном эндоскопическом осмотре с близким фокусом (режим NBI) слизистая оболочка вокруг пигментированных новообразований с регулярным ямочным рисунком, микрокапилляры не изменены; слизистая оболочка, покрывающая субэпителиальные новообразования, также без признаков атипии, верхушки покрыты плотным налетом (рис. 4). Была выполнена тотальная щипцовая биопсия пигментированной бляшки большой кривизны тела желудка размером около 5 мм. Луковица двенадцатиперстной кишки и выход из луковицы были деформированы, с трудом проходимы, слизистая оболочка бархатистая. Слизистая оболочка постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки розовая, бархатистая, без изменений микрорисунка, просвет сужен, не расправлялся, содержал прозрачную желчь.

По эндоскопической картине выявленные новообразования были интерпретированы как метастазы меланомы. Пациентка была повторно осмотрена онкологом: язву 4-го и 5-го пальцев левой стопы ранее обрабатывали красящими антисептиками, что затрудняло верификацию причины язвы, была выполнена биопсия.

При ревизии анамнеза пациентки установлено, что несколько месяцев назад обратила внимание на пигментированное пятно на стопе, на месте которого сформировался язвенный дефект.



Рис. 1. Эндофото дна желудка, осмотр в белом свете, визуализируются множественные пигментированные новообразования

Fig. 1. Gastric fundus, white light, multiple pigmented neoplasms, endophotograph



Рис. 2. Эндофото малой кривизны тела желудка, осмотр в белом свете

Fig. 2. Lesser gastric curvature, white light, endophotograph



Рис. 3. Эндофото большой кривизны тела желудка, осмотр в белом свете

Fig. 3. Greater gastric curvature, white light, endophotograph



Рис. 4. Эндофото большой кривизны тела желудка, осмотр в режиме NBI

Fig. 4. Greater gastric curvature, NBI examination, endophotograph

За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно применяла мази и растворы антисептиков без значимого эффекта. Слабость и быстрая утомляемость появились около недели назад. Со слов пациентки, ЭГДС была выполнена несколько лет назад, значимых изменений на тот момент выявлено не было.

При гистологическом исследовании биоптата желудка подтвержден метастаз пигментной меланомы. Колоноскопия и бронхоскопия не были проведены в связи с тяжестью состояния пациентки.

Несмотря на проводимую многокомпонентную терапию, наступил летальный исход. Исследование аутопсийного материала подтвердило наличие

пигментной меланомы кожи левой стопы с метастазами в органы грудной и брюшной полости, в том числе в желудок, серозную оболочку тонкой и толстой кишки.

Обсуждение

В абсолютном большинстве случаев выявленные в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) меланомы являются метастазами новообразований кожи или сетчатки глаза, однако в литературе имеются описания единичных случаев выявления первичной меланомы желудка [4]. D. Blecker и соавт. предложили критерии первичной меланомы слизистой

оболочки желудочно-кишечного тракта, которые включают: отсутствие признаков меланомы кожи и внекишечного метастатического распространения меланомы, а также наличие поражений слизистой оболочки в смежных отделах ЖКТ [5]. В представленном нами случае установление диагноза меланомы кожи позволяет нам трактовать изменения в желудке как вторичные.

Метастатическое поражение желудка и других отделов ЖКТ при меланоме кожи — довольно редкое явление, скудная клиническая картина с неспецифическими симптомами обуславливает низкую прижизненную верификацию, которая составляет лишь 1–4% [5]. В качестве симптомов описаны снижение массы тела, тошнота, диарея, умеренно выраженная абдоминальная боль, анемия, хотя часто процесс протекает бессимптомно [6–9]. Клиническими проявлениями метастатического поражения меланомой ЖКТ могут быть и неотложные состояния, такие как кишечная непроходимость, инвагинация, кровотечения или перфорация.

Согласно существующим стандартам диагностики и лечения кожной меланомы инструментальные методы исследования при pT1b–pT4b включают выполнение КТ, позитронно-эмиссионной томографии или магнитно-резонансной томографии [1]. При выявлении изменений в ЖКТ при ЭГДС и/или колоноскопии показано также эндоскопическое исследование тонкой кишки. Имеется успешный опыт выявления метастаза меланомы в тонкую кишку при помощи капсульной эндоскопии, которая обеспечивает визуализацию всей тонкой кишки при минимальном риске развития осложнений и хорошей переносимости [7].

Обобщение клинических случаев позволяет выделить несколько основных типов метастазов меланомы в желудок, выявляемых при эндоскопии [8]. Наиболее часто встречаются меланотические узлы, поверхность которых может быть с изъязвлением. Могут быть обнаружены субэпителиальные новообразования, приподнятые над поверхностью, пигментированные или нет, с изъязвлением на вершине, или множественные поражения с некрозом. Иногда метастазы меланомы в желудок выглядят как изъязвление. По расположению метастазы в большинстве случаев обнаруживают в теле и в дне желудка, чаще всего на большей кривизне, реже — на малой. В представленном клиническом наблюдении ЭГДС выявила распространенный процесс в теле и дне желудка по всем стенкам, включивший как субэпителиальные пигментные новообразования с изъязвлениями на вершине (рис. 2 и 3), так и меланотические пятна и бляшки разных размеров (рис. 1). Поражение пищевода и двенадцатиперстной кишки выявлено не было.

При эндоскопическом исследовании желудка и других отделов ЖКТ картина метастазов меланомы не всегда представлена пигментированными новообразованиями, довольно часто встречаются новообразования, схожие с первичными опухоля-

ми желудка [9], в ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки [3].

Следует отметить важность выполнения при эндоскопии биопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием в том числе и потому, что метастатические поражения могут быть непигментированными и количество меланина в метастазах может варьировать у одного и того же пациента [10]. По этой причине у пациентов с меланомой в анамнезе при эндоскопическом исследовании наличие непигментированного новообразования следует дифференцировать с возможным метастатическим поражением.

Выявление метастатического поражения ЖКТ при меланоме, как правило, происходит в течение одного года с момента первичного выявления злокачественного процесса. Однако анализ литературы показывает возможность отсроченного метастазирования — более 8 [7] и даже 15 лет [9]. При наблюдении за пациентами следует помнить о такой вероятности, особенно учитывая позднее появление неспецифических симптомов (например, боль в животе и анемия).

Лечение меланомы кожи с отдаленными метастазами комплексное, может включать как хирургическое удаление, так и адъювантную системную терапию, иммунотерапию, таргетную терапию и региональную лучевую терапию. При лечении метастазов меланомы в ЖКТ в настоящее время наиболее распространен подход с выполнением хирургического лечения при условии хорошего функционального состояния пациента, так как это может повысить выживаемость на фоне меньшего количества побочных эффектов по сравнению с системной терапией; при планировании резекции желудка или гастрэктомии необходимо полное обследование исследования [9]. К сожалению, функциональное состояние нашей пациентки не позволяло рассматривать ее в качестве кандидата на операцию.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении выявление метастатического поражения желудка при меланоме, к сожалению, значимо не повлияло на лечебную тактику, что было обусловлено распространенностью злокачественного процесса прежде всего и коморбидностью. Однако эндоскопическая верификация метастазов способствовала правильной постановке диагноза и выявлению первичной меланомы кожи.

Симптомы метастазирования меланомы в ЖКТ неспецифичны, чаще всего выявление метастазов происходит при значимой диссеминации процесса. Даже на фоне успешного лечебного эффекта первичного кожного очага необходимо настороженно относиться к «абдоминальным» жалобам пациента, проводить тщательное инструментальное до-

обследование. Врачам-эндоскопистам необходимо не только правильно верифицировать пигментированные поражения слизистой, но и помнить о вероятности развития непигментированных метастазов в ЖКТ у пациентов с меланомой кожи в анамнезе.

Литература / References

1. *Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R., Keilholz U.*; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884–901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411
2. *Dasgupta T., Brasfield R.* Metastatic melanoma. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1964;17:1323–39. DOI: 10.1002/1097-0142(196410)17:10<1323::aid-cnrcr2820171015>3.0.co;2-n
3. *Пирогов С.С., Соколов В.В., Каприн А.Д., Соколов Д.В., Волченко Н.Н., Карова Е.С. и др.* Метастатическое поражение желудка при меланоме кожи: возможности мультимодальной эндоскопической диагностики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;144(8):79–86. [*Pirogov S.S., Sokolov V.V., Kaprin A.D., Sokolov D.V., Volchenko N.N., Karova E.S. et al.* Metastatic gastric lesion in skin melanoma: multimodal endoscopic diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;144(8):79–86 (In Russ.)].
4. *Augustyn A., de Leon E.D., Yopp A.C.* Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare tumors.* 2015;7(1):5683. DOI: 10.4081/rt.2015.5683
5. *Blecker D., Abraham S., Furth E.E., Kochman M.L.* Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(12):3427–33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01604.x
6. *Genova P., Sorce M., Cabibi D., Genova G., Gebbia V., Galanti D., et al.* Gastric and Rectal Metastases from Malignant Melanoma Presenting with Hypochromic Anemia and Treated with Immunotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2017;2017:2079068. DOI: 10.1155/2017/2079068. Erratum in: *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:3142394.
7. *Issa H., Poovathumkadavil A.M., Almousa F., Al-Salem A.H.* Metastatic Malignant Melanoma of the Small Intestines Diagnosed by Capsule Endoscopy. *Gastroenterology Res.* 2011;4(5):236–9. DOI: 10.4021/gr342w
8. *Goral V., Ucmak F., Yildirim S., Barutcu S., Ileri S., Aslan I., Buyukbayram H.* Malignant melanoma of the stomach presenting in a woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:94. DOI: 10.1186/1752-1947-5-94
9. *Farshad S., Keeney S., Halalau A., Ghaith G.* A Case of Gastric Metastatic Melanoma 15 Years after the Initial Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:7684964. DOI: 10.1155/2018/7684964
10. *Sacks B.A., Joffe N., Antonioli D.A.* Metastatic melanoma presenting clinically as multiple colonic polyps. *Am J Roentgenol.* 1977;129(3):511–3. DOI: 10.2214/ajr.129.3.511

Сведения об авторах

Кабанов Максим Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; начальник СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Контактная информация: gvv@zdrav.spb.ru;

193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2.

Семенов Константин Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель начальника госпиталя по хирургии, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Контактная информация: konstantinsementsov@gmail.com;

193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2.

Дегтерев Денис Борисович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Контактная информация: ddb@gvv-spб.ru;

193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2.

Беликова Мария Яковлевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением компьютерной томографии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Контактная информация: belikova.mariya@mail.ru;

193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2.

Information about the authors

Maksim Yu. Kabanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of General Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; Head of the War Veterans' Hospital.

Contact information: gvv@zdrav.spb.ru;

193079, St. Petersburg, Narodnaya str., 21, 2.

Konstantin V. Sementsov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; Deputy Head of the War Veterans' Hospital.

Contact information: konstantinsementsov@gmail.com;

193079, St. Petersburg, Narodnaya str., 21, 2.

Denis B. Degterev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Unit, War Veterans' Hospital.

Contact information: ddb@gvv-spб.ru;

193079, St. Petersburg, Narodnaya str., 21, 2.

Maria Ya. Belikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Radiation Diagnostics and Therapy, Mechnikov North-Western State Medical University; Head of the Computed Tomography Unit, War Veterans' Hospital.

Contact information: belikova.mariya@mail.ru;

193079, St. Petersburg, Narodnaya str., 21, 2.

Савченков Дмитрий Константинович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». Контактная информация: savchenkov.dmitrij@gmail.com; 193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4626-1639>

Коселев Тарас Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kte@yandex.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>

Стечишина Арина Константиновна — студентка ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: stechishinaa@mail.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1761-3036>

Dmitriy K. Savchenkov* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of General Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; Physician (endoscopy), Endoscopy Unit, War Veterans' Hospital. Contact information: savchenkov.dmitrij@gmail.com; 193079, St. Petersburg, Narodnaya str., 21, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4626-1639>

Taras E. Koshelev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: kte@yandex.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>

Arina K. Stechishina — Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: stechishinaa@mail.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1761-3036>

Поступила: 27.05.2020 Принята: 20.10.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 27.05.2020 Accepted: 20.10.2020 Published: 25.12.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Раскрытие роли иммунной системы
в развитии злокачественных опухолей
для реализации её широкого потенциала



Инновационные научные достижения
на службе у пациентов

 Bristol Myers Squibb™

 Immuno-Oncology

Все лица на изображении являются моделями только для целей иллюстрирования.
© 2020 Бристол Майерс Сквибб. Все права защищены. IOUS1800841-01-01 04/18



ЭКСПОРТАЛ®

Time

07:00

Status

ВОВРЕМЯ



БОЛЬШОЕ ДЕЛО КАК ПО РАСПИСАНИЮ!



1. Экспортал® — осмотическое слабительное для регулярного и легкого освобождения кишечника¹.

2. Лактитол (Экспортал®) расщепляется сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием масляной кислоты (бутирата). Масляная кислота способствует укреплению кишечного барьера для защиты организма от эндотоксина².

Лактитол (Экспортал®) включен в Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по лечению хронических запоров у взрослых в качестве первой линии лекарственной терапии⁴.

✓ Не вызывает привыкания³

✓ 1 раз в сутки при запоре¹

✓ Дозозависимый эффект¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экспортал®. ЛСР-003898/07

2. Nath A. et al. Biological activities of Lactose-derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal system //Medicina. — 2018. — Т. 54. — №. 2. — С. 18.

3. Колхир В.К. Экспортал® — инновационный слабительный препарат // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consillium Medicum. — 2009. — № 2

4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по лечению хронических запоров у взрослых. — URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_zapor_2019.pdf (дата обращения: 07.12.2020)

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России)

В.Т. Ивашкин¹, Ю.А. Шелыгин², И.В. Маев³, А.А. Шептулин^{1,*}, Д.В. Алешин²,
С.И. Ачкасов², Е.К. Баранская¹, Н.Д. Куликова¹, Т.Л. Лапина¹, А.И. Москалев²,
М.Ф. Осипенко⁴, Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков⁵, А.С. Трухманов¹,
О.Ю. Фоменко², О.С. Шифрин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель представления клинических рекомендаций, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики и врачей-терапевтов, заключается в изложении современных методов диагностики и лечения запора.

Основное содержание. Выделяют первичный (функциональный) запор и вторичный запор, являющийся симптомом другого заболевания. Диагностика причин возникновения запора предполагает проведение колоноскопии (особенно пациентам старше 50 лет, имеющим «симптомы тревоги», с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку). По показаниям применяются также определение времени транзита содержимого по кишечнику с помощью рентгеноконтрастных маркеров, тест изгнания баллона, аноректальная манометрия, дефекография, электромиография. Лечение запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни, диетотерапию, применение лекарственных препаратов (оболочка семян подорожника овального, макрогол, лактулоза, лактитол, контактные слабительные, прукалоприд). У тех пациентов, у которых консервативная терапия оказывается недостаточно эффективной и значительно снижается качество жизни, рассматривается вопрос о целесообразности хирургического лечения.

Заключение. Эффективность лечения запора зависит от правильности установления причин его возникновения.

Ключевые слова: запор, диагностика, слабительные средства, хирургическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Баранская Е.К., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л., Москалев А.И., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Шифрин О.С. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):69–85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>.

Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Yuriy A. Shelygin², Igor V. Maev³, Arkadiy A. Sheptulin¹, Denis V. Aleshin², Sergey J. Achkasov², Elena K. Baranskaya¹, Natalia D. Kulikova¹, Tatyana L. Lapina¹, Alexey I. Moskalev², Marina F. Osipenko⁴, Elena A. Poluektova¹, Vladimir I. Simanenko⁵, Alexander S. Trukhmanov¹, Oxana Yu. Fomenko², Oleg S. Shifrin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

² Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology
Moscow, Russian Federation

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Moscow, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State Medical University
Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations are intended to supply gastroenterologists, physicians and general practitioners with modern methods for the diagnosis and treatment of constipation.

Key points. Constipation is defined as primary (functional) and secondary form, the latter comprising a manifestation of another illness. The causes of constipation are diagnosed with colonoscopy, especially in patients aged over 50 having “anxiety symptoms” and hereditary colorectal oncological predisposition. Indications may also include the bowel transit time estimation with radiopaque markers, balloon expulsion test, anorectal manometry, defecography and electromyography. Therapy for constipation should be comprehensive and concern lifestyle, diet recommendations and use of medications (psyllium, macrogol, lactulose, lactitol, contact laxatives, prucalopride). Patients with a less effective conservative therapy and largely reduced quality of life should be considered for surgical intervention.

Conclusion. An effective therapy for constipation requires a correct diagnosis of its causes.

Keywords: constipation, diagnosis, laxatives, surgical treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.J., Baranskaya E.K., Kulikova N.D., Lapina T.L., Moskalev A.I., Osipenko M.F., Poluektova E.A., Simanenko V.I., Trukhmanov A.S., Fomenko O. Yu., Shifrin O.S. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6): 69–85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Главным признаком запора служит изменение консистенции кала по Бристольской шкале формы стула (Bristol Stool Form Scale), в которой запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [1].

1.2. Этиология и патогенез

Причину возникновения запора удастся выявить далеко не у всех пациентов, даже при длительном наблюдении за ними [2]. Однако с учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна могут быть выделены группы пациентов, страдающих хроническим запором с преимущественно следующими механизмами его формирования:

- запор, связанный с замедлением транзита;
- запор, связанный с нарушением акта дефекации (диссинергическая дефекация);

- запор с нормальным транзитом (синдром раздраженного кишечника с запором) [3].

Причины вторичных запоров приведены в таблице 1.

1.3. Эпидемиология

Симптомы запора, такие как уменьшение числа дефекаций в единицу времени, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, встречаются у 12–19% взрослого населения таких стран, как Соединенные Штаты Америки, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Бразилия и Северная Корея. Приводятся также данные о том, что у лиц старше 60 лет запор встречается чаще (в 36% случаев) [4]. Качество жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [5].

Таблица 1. Причины вторичных запоров
Table 1. Causes of secondary constipation

Механическое препятствие прохождению каловых масс Mechanical obstruction of faeces	Колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальные трещины, сдавление кишки снаружи и др. Colorectal cancer, inflammatory bowel diseases, anal fissures, external bowel compression, etc.
Неврологические заболевания Neurological diseases	Автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др. Autonomous neuropathy, Parkinson's disease, spinal cord tumour, acute cerebrovascular disease, multiple sclerosis, etc.
Эндокринные заболевания Endocrine disorders	Сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена при заболеваниях надпочечников и др. Diabetes mellitus, hypothyroidism, electrolyte disorders in adrenal diseases, etc.
Психические расстройства Mental disorders	Эмоциональные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия и др. Emotional disorders, somatoform vegetative dysfunction, anorexia, etc.
Системные заболевания соединительной ткани Systemic connective tissue diseases	Дерматомиозит, системная склеродермия и др. Dermatomyositis, systemic scleroderma, etc.
Особенности питания Dietary causes	Низкое содержание в рационе неперевариваемой клетчатки, употребление термически обработанной пищи, нарушение ритма питания (прием пищи 1–2 раза в день). Low non-digestible fibre in diet, consumption of thermally processed food, circadian pattern disruption (eating 1–2 times a day)
Прием медикаментов Medications	Антидепрессанты, блокаторы Ca ⁺⁺ каналов, антихолинэргические препараты, соединения железа, одновременное применение большого количества лекарственных препаратов и др. Antidepressants, Ca ⁺⁺ channel blockers, anticholinergic drugs, ferrum compounds, simultaneous multiple drug intake, etc.

1.4. Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней

K59.0 — запор.

1.5. Классификация

- Первичный (функциональный) запор.
- Вторичный запор (запор как симптом, см. табл. 1.1).

Первичный запор встречается значительно чаще, чем вторичный [6].

1.6. Клиническая картина

При запорах урежается частота стула (3 раз в неделю и реже). Больные испытывают ощущение неполного опорожнения кишечника и повышенное натуживание при акте дефекации, иногда используют мануальные манипуляции для достижения опорожнения кишечника. Масса кала становится менее 35 г в сутки.

2. Диагностика

Диагноз «запор» устанавливается при наличии одного из следующих критериев:

- обнаружение у пациентов изменения консистенции кала по Бристольской шкале формы стула, соответствующей 1-му и 2-му типам консистенции стула;

- обнаружение при глубокой пальпации живота расширенной сигмовидной кишки плотной консистенции;

- обнаружение замедления транзита по сравнению с референсными показателями при проведении рентгеновского контроля прохождения содержимого по толстой кишке с помощью рентгеноконтрастных маркеров;

- увеличение времени изгнания баллона по сравнению с референсными значениями при проведении теста изгнания баллона;

- обнаружение нарушений тонуса аноректального мышечного комплекса и отсутствия координированности сокращений прямой кишки и сфинктеров ануса при проведении аноректальной манометрии (у пациентов с болезнью Гиршспрунга и мегаколоном).

2.1. Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза играет важную роль в постановке диагноза запора. В процессе расспроса устанавливается количество актов дефекации в течение недели, уточняется консистенция кала (оформленный кал или в виде комочков твердой консистенции), выясняется качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении, необходимость дополнительного натуживания, чувство неполного опорожнения кишечника, использование мануальных манипуляций для совершения дефекации,

а также необходимость применения слабительных препаратов и очистительных клизм), выявляются другие жалобы (вздутие живота, боль в животе, похудание), уточняются общая продолжительность имеющихся симптомов и характер их нарастания (быстрое, постепенное), перенесенные и сопутствующие заболевания, а также хирургические вмешательства (включая урологические и гинекологические), прием лекарственных препаратов. Особое внимание обращается на наличие «симптомов тревоги» (примесь крови в кале, потеря более 10% массы тела за последние 3 месяца), а также наследственной отягощенности по колоректальному раку) [1].

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование включает в себя проведение поверхностной и глубокой пальпации живота с исследованием аноректальной области с целью выявления периаанальных экскориаций, геморроя, рубцов, пролапса прямой кишки, ректоцеле, анальной трещины, объемных образований, изменения тонуса анального сфинктера, наличия крови в кале.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с запорами с целью исключения анемии как следствия скрытой кровопотери рекомендуется проведение клинического анализа крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Одной из причин возникновения запоров служит колоректальный рак, вызывающий механическое препятствие для прохождения каловых масс. Одним из важных симптомов данного заболевания является анемия, обусловленная скрытой кровопотерей.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с хроническим запором старше 50 лет, а также имеющим «симптомы тревоги» и наследственную отягощенность по колоректальному раку, с целью исключения органических заболеваний кишечника рекомендуется проведение колоноскопии [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Всем пациентам с хроническим запором старше 50 лет целесообразно проведение скрининговой колоноскопии. Обязательным является проведение колоноскопии при наличии «симптомов тревоги», а также наследственной предрасположенности по колоректальному раку [1].

- Пациентам с хроническим запором с целью уточнения механизмов его возникновения рекомендуется проведение рентгеновского контроля

прохождения содержимого по толстой кишке с помощью рентгеноконтрастных маркеров [7].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Исследование толстокишечного транзита с маркерами является недорогим, доступным и простым методом, который позволяет оценить объективность жалоб пациентов на нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника, документировать степень и локализацию замедления транзита, а также уточнить его формы. Данный метод расширяет арсенал диагностических средств при хроническом запоре и может рассматриваться в качестве эффективного метода функциональной диагностики, позволяющего дифференцированно подходить к выбору способа лечения, а при хирургическом подходе — к выбору вида оперативного вмешательства.

- Пациентам с хроническим запором с подозрением на диссинергию мышц тазового дна с целью подтверждения данных нарушений рекомендуется проведение теста изгнания баллона [8].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Тест экспульсии (изгнания) баллона из прямой кишки используется для оценки координации мышц во время дефекации. Тест оценивает возможности пациента изгнать заполненный воздухом баллон из прямой кишки, позволяя просто и физиологично оценить динамику дефекации. Здоровые лица обычно изгоняют баллон в течение 1 минуты. Если пациент не может изгнать баллон за 3 минуты, у него можно предположить диссинергию мышц тазового дна.

- Всем пациентам с болезнью Гиршпрунга и мегаколоном с целью проведения дифференциального диагноза между нарушением эвакуации, гипо- и гиперчувствительностью аноректальной области рекомендуется проведение аноректальной манометрии [9].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Проведение аноректальной манометрии позволяет измерить давление мышц анальных сфинктеров, чувствительность прямой кишки, а также исследовать нейрорефлекторную деятельность мышц заднего прохода, управляющую дефекацией, что дает информацию о тонусе аноректального мышечного комплекса и координированности сокращений прямой кишки и сфинктеров ануса.

- Пациентам с подозрением на ректоцеле, наружное и внутреннее выпадение прямой кишки, опущение промежности и сигмоцеле с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение дефекографии [10].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Критерием установления диагноза «ректоцеле» является обнаружение наличия ректального выпячивания.

Преимущество данного метода заключается в непрерывной оценке динамического взаимодействия прямой кишки и ее содержимого во время усилий, направленных на эвакуацию. Этот метод используется также при диагностике инвагинации прямой кишки, ректоцеле с задержкой стула, диссинергии мышц тазового дна и определении степени опорожнения прямой кишки.

- Пациентам с подозрением на диссинергию мышц тазового дна с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение суммарной электромиографии (ЭМГ) наружного анального сфинктера или тазового дна для диагностики структурных и функциональных нарушений [11].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Критерием диагноза «диссинергия мышц тазового дна» служит обнаружение изменений референсных показателей суммарной ЭМГ наружного анального сфинктера или тазового дна.

Суммарная ЭМГ наружного анального сфинктера или мышц тазового дна — метод, позволяющий оценить жизнеспособность и функциональную активность мышечных волокон и определить состояние периферических нервных путей, иннервирующих мышцы запирающего аппарата прямой кишки.

- Пациентам с подозрением на наличие функциональных расстройств дефекации, проявляющихся в том числе диссинергией мышц тазового дна, с целью подтверждения диагноза рекомендовано проведение аноректальной манометрии (в том числе манометрии высокого разрешения и/или интерференционной внутрианальной ЭМГ с дополнительным выполнением теста на эвакуацию баллона при попытке натуживания (эвакуаторная проба) [11].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Критерием установления наличия функциональных расстройств дефекации (ФРД) служит обнаружение изменений референсных значений аноректальной манометрии. Традиционно аноректальная манометрия является наиболее специфическим тестом для диагностики ФРД. Данное исследование позволяет проводить измерение интаректального давления в момент попытки дефекации и синхронного изменения внутрианального давления или ЭМГ-активности в момент натуживания. При манометрии высокого разрешения для оценки функционального состояния мышц тазового дна используется трехмерная цветовая графика Клозе. Регистрируемое соотношение давле-

ния в анальном канале и в прямой кишке при натуживании обозначается как манометрический паттерн.

Существует четыре типа манометрического паттерна функциональных расстройств дефекации: I и III тип описываются как диссинергическая дефекация. При этом I тип характеризуется увеличением интаректального давления более 45 мм рт. ст. при натуживании и одновременным увеличением давления в анальном канале по сравнению с давлением в покое. III тип характеризуется увеличением интаректального давления более 45 мм рт. ст. при снижении давления в анальном канале менее чем на 20% от давления в покое (в норме падение давления при натуживании составляет 20% и более).

Неадекватная пропульсия (подъем интаректального давления менее 45 мм рт. ст.) может сопровождаться как парадоксальным сокращением сфинктерного аппарата в момент натуживания (II тип манометрического паттерна), так и недостаточной релаксацией анальных сфинктеров — менее 20% от давления в покое (IV тип).

Тест на эвакуацию баллона может быть проведен как при водном, так и при воздушном его наполнении в течение 1–2 минут объемом в 50 мл и используется как метод первичной скрининговой оценки, не раскрывая механизмов функциональных нарушений. Поскольку баллон не может полностью имитировать кишечное содержимое, положительный результат эвакуаторной пробы не всегда свидетельствует об отсутствии ФРД.

Интерференционная ЭМГ может быть использована как метод качественной диагностики наличия или отсутствия ФРД, не разделяя типы функциональных нарушений. Увеличение биоэлектрической активности, а также отсутствие его адекватного снижения при натуживании может свидетельствовать о наличии возможной диссинергии мышц тазового дна.

2.5. Иные диагностические исследования

Нет.

3. Лечение

Лечение хронического запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания, прием лекарственных препаратов.

3.1. Диетотерапия

- Пациентам с запором с целью его лечения рекомендуется увеличение содержания в рационе пищевых волокон (в частности, пшеничных отрубей), задерживающих воду в кишечнике и делающих его содержимое более жидким, до 20–25 г в сутки [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Исследования, проведенные достаточно давно, показали, что пищевые волокна увеличивают частоту актов дефекации у пациентов с запором. К сожалению, пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием.

- Пациентам с запором при недостаточной эффективности диетических мер с целью увеличения объема кишечного содержимого и стимуляции моторики кишечника рекомендуется применение оболочки семян подорожника овального [1, 12].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Оболочка семян подорожника овального (*Plantago ovata*) переносится пациентами лучше, чем пшеничные отруби, и может быть рекомендована на этом этапе лечения.

Высокая эффективность препарата доказана в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно обзору, включавшему 31 исследование по изучению эффективности различных слабительных средств у лиц пожилого возраста, при назначении оболочки семян подорожника овального ежедневного стула удалось достичь практически у всех пациентов, при этом по эффективности оболочка семян подорожника овального не уступала макроголу, но значительно превосходила лактулозу [12].

3.2. Консервативное лечение

- Пациентам с запором, у которых диетические мероприятия и назначение оболочки семян подорожника овального оказываются неэффективными и сохраняются симптомы запора, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на 4–6 недель одного из следующих препаратов: макрогола (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозы или лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема [13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: В 2011 году был проведен метаанализ эффективности ПЭГ и лактулозы, включивший 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований за период с 1997 по 2007 г. с участием 868 пациентов, страдавших хроническим запором, в возрасте от 3 месяцев до 70 лет. По данным проведенных исследований, ПЭГ продемонстрировал более высокую эффективность по таким показателям, как увеличение количества актов дефекаций в неделю, улучшение консистенции стула, уменьшение боли в животе и эффективность монотерапии [13], при этом применение ПЭГ реже сопровождалось возникновением тошноты

и вздутия живота [15–17]. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного (до 17 месяцев) применения ПЭГ [18–21]. При курсовом назначении ПЭГ был показан эффект последствия — обеспечение нормальной функции кишечника после отмены препарата [22]. Лактитол — осмотическое слабительное с пребиотическим эффектом. Попадая в толстую кишку, лактитол расщепляется сахаролитическими бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот (масляная, молочная, уксусная, пропионовая), которые приводят к снижению внутрикишечного pH, что способствует активации пропульсивной перистальтики толстой кишки, увеличению объема кишечного содержимого и его разжижению. Кроме того, лактитол обладает пребиотическим эффектом, способствуя нормализации состава кишечной микробиоты, также участвующей в регуляции кишечной моторики. Большое количество масляной кислоты, которое образуется при расщеплении лактитола, оказывает положительное влияние на трофику колоноцитов и улучшает состояние кишечного барьера, что сопровождается снижением концентрации эндотоксина во внутренней среде организма. Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин.

- Пациентам с запором с целью нормализации стула на короткий период времени (2 недели) рекомендуется назначение контактных слабительных препаратов [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Контактные слабительные препараты (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В**), усиливающие перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо [23].

Однако применение стимулирующих слабительных препаратов нередко бывает сопряжено с различными побочными эффектами. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемия), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» (“lazy bowel syndrome”) [24]. Именно поэтому длительный прием стимулирующих слабительных (более двух недель) не рекомендован.

- Пациентам, у которых применение слабительных препаратов оказывается недостаточно эффек-

тивным и сохраняются симптомы запора, с целью достижения опорожнения кишечника рекомендует-ся назначение на 4–6 недель препарата, действующего на серотониновые рецепторы, — прукалоприда [25].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, — прукалоприд — подтвердил свою эффективность в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях с частотой хороших результатов 73% [25].

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие, абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении [26]. Препарат отличается удобство приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость эффекта. Побочные эффекты препарата, обычно незначительно выраженные (головная боль, боль в животе), отмечаются чаще всего в первый день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. Переносимость прукалоприда, за исключением первого дня приема, идентична плацебо [15]. Прукалоприд одобрен с 2009 года в европейских странах для лечения хронических запоров в тех случаях, когда слабительные средства не обеспечивают должного эффекта в устранении запора.

3.3. Хирургическое лечение

• У пациентов с клинически манифестными запорами, обусловленными медленным транзитом и подтвержденными исследованием времени транзита по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), без эвакуаторных расстройств и нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, у которых не удается добиться улучшения состояния длительно и устойчиво проводимым лечением осмотическими и стимулирующими слабительными препаратами, прокинетиками и у которых запоры значительно снижают качество жизни и ограничивают ежедневную активность, с целью определения тактики дальнейшего ведения рекомендуется рассмотреть вопрос о целесообразности хирургического лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии:

Во второй половине XX и начале XXI века в большинстве стран мира хирургическое вмешательство рассматривается как оправданная лечебная опция в разрешении стойких запоров, протекающих с замедлением транзита и не поддающихся коррекции с помощью устойчиво проводимой консервативной терапии [28–30]. Однако это не зна-

чит, что всем пациентам с выраженным замедлением транзита по толстой кишке, подтвержденным объективными тестами, и отсутствием эвакуаторных нарушений и расстройств моторики верхних отделов ЖКТ показано оперативное вмешательство. Даже в крупных территориальных центрах количество пациентов, у которых хирургическое лечение действительно признается оправданным, не превышает 5% от числа ищущих такого лечения и отвечающих описанным критериям. Необходимо иметь в виду, что хронический запор — это доброкачественное функциональное расстройство, оказывающее существенное влияние на качество жизни, но самой жизни и здоровью в целом не угрожающее. В таких условиях применение потенциально опасного и чреватого многочисленными неблагоприятными последствиями метода лечения, каким является операция, требует серьезного обоснования.

Хирургическое вмешательство направлено прежде всего на ускорение времени транзита содержимого по толстой кишке путем укорочения ее длины. Соответственно, основным положительным результатом операции является увеличение частоты стула. Исходя из этого, J. Pfeifer и соавт. (1996) на основании метаанализа более чем 30 публикаций установили эффективность колэктомии в 89% случаев [26]. Согласно обзору С.Н. Knowles и соавт., опубликованному в 2009 г., благоприятный исход колэктомии с илеоректальным анастомозом при упорных хронических запорах наблюдается в 40–100% случаев [29]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация в 2013 г., используя термин «удовлетворение операцией», отмечает хороший эффект данной операции у 90–100% пациентов [30]. Наконец, в единственном на сегодня систематическом обзоре результатов хирургического лечения хронических запоров у взрослых, согласно проведенному метаанализу, общая частота эффективности резекции ободочной кишки составляет 85,6% [31]. Однако во всех обзорах и рекомендациях подчеркивается, что эффективность колэктомии в отношении сопутствующих симптомов (боль в животе, метеоризм) не превышает 50%. А ведь именно эти симптомы оказывают наибольшее влияние на качество жизни пациентов.

В то же время неблагоприятные последствия самого хирургического вмешательства (как ближайшие, так и отдаленные) могут влиять на качество жизни пациента в не меньшей, а то и в большей степени, чем запоры.

Чтобы оценить частоту осложнений и последствия колэктомии, выполненной по поводу запоров, A. Dudekula и соавт. (2015) использовали данные национальной медицинской базы данных США (US Nationwide Inpatient Sample) за период с 1998 по 2011 год и более подробные базы данных штатов Калифорния и Флорида (State Inpatient

Database of California and Florida) за 2005–2011 годы.

Уровень периоперационной 30-дневной летальности составил 0%. Однако суммарная частота ближайших послеоперационных осложнений превысила 40%. А 16% пациентов после выписки нуждались в продолжении лечения дома или в реабилитационных центрах.

Отдельно были оценены результаты колэктомии у 166 из 181 пациента, оперированного в Калифорнии и Флориде с 2005 по 2011 год. Медиана продолжительности наблюдения составила 630 дней до операции и 463 дня после.

На 166 пациентов пришлось в общей сложности 1494 визита в отделения неотложной помощи и 861 госпитализация. Из амбулаторных обращений 55% пришлось на период до колэктомии и 45% — после нее, а среди всех случаев госпитализации 43% пришлось на период до операции и 57% — после нее. При этом самой частой причиной госпитализации после операции (более 40%) были гастроинтестинальные жалобы и послеоперационные осложнения. Только 16% пациентов не обращались за помощью после операции. Частота повторных операций за время наблюдения превысила 10%. Они выполнялись в основном по поводу кишечной непроходимости и послеоперационных грыж. В течение ближайших 30 дней после операции 28,9% пациентов были госпитализированы по крайней мере 1 раз и 15,6% лечились амбулаторно. Авторы сделали вывод о необходимости внимательной и критической оценки оперативных подходов к лечению хронических запоров. Хотя операция действительно может увеличить частоту стула, острые и хронические послеоперационные осложнения весьма распространены, часто возникает необходимость в повторных операциях [32].

• Пациентов с упорными запорами с целью решения вопроса о целесообразности их хирургического лечения рекомендуется направлять в специализированные проктологические клиники, где есть возможность и опыт проведения всего спектра необходимых функциональных тестов, включая исследование времени транзита по ЖКТ, а также рентгенологических и физиологических методов оценки расстройств дефекации [30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии:

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению запоров Американской гастроэнтерологической ассоциации, результаты хирургического лечения пациентов с запорами в тех исследованиях, где инструментальными тестами подтверждалось замедление транзита и исключались эвакуаторные расстройства, *были лучше* по сравнению с теми работами, в которых диагноз устанавливался только на основании анамнеза и физикального обследо-

вания [30]. В систематическом обзоре С. Н. Knowles и соавт. (2017) также указывается, что результаты хирургического лечения могут быть улучшены путем отбора пациентов с доказанным замедлением транзита по ободочной кишке [31].

• Пациентам с запорами, обусловленными замедлением транзита, с целью нормализации стула при их хирургическом лечении рекомендуется выполнение колэктомии с формированием илеоректального, цекоректального или асцендоректального анастомоза [31, 33].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии:

В настоящее время самым распространенным способом хирургического лечения запоров, обусловленных замедлением транзита, является колэктомия с формированием илеоректального анастомоза на уровне верхнеампулярного отдела прямой кишки. Альтернативой являются менее радикальные резекции с формированием цекоректального (изоперистальтического или антиперистальтического), асцендоректального или илеосигмоидного анастомоза. Формирование илеоректального анастомоза наиболее эффективно с точки зрения увеличения частоты дефекаций и уменьшения риска персистенции запоров. Согласно систематическому обзору С. Н. Knowles и соавт. (2017), частота рецидива запоров при наложении илеоректального анастомоза составила 8,7% по сравнению с 26,8% для менее обширных вмешательств. С другой стороны, преимуществом сохранения илеоцекального клапана и слепой кишки является снижение вероятности развития диареи и инконтиненции после операции, что в целом подтверждается данными литературы [31]. В частности, С. Q. Jiang и соавт. (2008) при ретроспективном анализе обнаружили статистически значимую разницу в выраженности инконтиненции и индексе качества жизни после формирования илеоректального и антиперистальтического цекоректального анастомозов в пользу последнего [33]. F. Li и соавт. (2014) также отмечают достоверно более высокую частоту применения антидиарейных препаратов после формирования илеоректального анастомоза по сравнению с цекоректальным [34].

Субтотальная колэктомия с илеосигмоидным анастомозом обычно рассматривается как малоэффективный способ лечения запоров, обусловленных замедлением транзита, с высоким риском рецидива запоров и необходимости повторных операций [30], хотя ряд авторов описывают преимущество илеосигмоидного анастомоза по сравнению с цекоректальным [35, 36]. При наличии долихоколон и/или колоптоза выполнение сегментарных резекций ободочной кишки, а также различных фиксирующих операций не рекомендуется, поскольку ни удлинение ободочной кишки, ни аномалии ее фиксации (левосторонний,

правосторонний, тотальный колостоз) не являются причиной нарушения пропульсивной активности ободочной кишки и, как следствие, хронических запоров.

- Пациентам с сочетанием рефрактерных запоров, обусловленных замедлением транзита, с расстройствами дефекации с целью предоперационной коррекции имеющихся эвакуаторных расстройств рекомендуется проведение терапии с использованием биологической обратной связи [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).

- Пациентам с клинически значимым ректоцеле как причиной эвакуаторных расстройств с целью их устранения в качестве первого этапа лечения рекомендуется хирургическая коррекция ректоцеле. У пациентов, у которых после эффективной коррекции расстройств дефекации запоры сохраняются, с целью определения последующей тактики лечения может быть рассмотрен вопрос о выполнении колэктомии [30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии:

Согласно систематическому обзору С. Н. Knowles и соавт. (2017), данные о влиянии сопутствующих эвакуаторных расстройств на исход колэктомии противоречивы. Так, в исследовании А. Bernini и соавт. (1998) было продемонстрировано, что у пациентов с диссинергией мышц тазового дна после колэктомии существенно чаще отмечались затруднения при дефекации (38% против 4%) и уровень удовлетворения операцией был значительно ниже (56% против 78%) [39]. С другой стороны, в 3 работах (включая исследование из Cleveland Clinic, основанное на опыте лечения 144 пациентов) влияние сопутствующих эвакуаторных расстройств на функциональный исход хирургического лечения было очень незначительным [40–42]. Тем не менее рекомендации авторов обзора, так же как и Американской гастроэнтерологической ассоциации, сводятся к тому, что коррекция сопутствующих органических или функциональных расстройств дефекации должна осуществляться до колэктомии [30, 31].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Пациентам с первичным хроническим запором с целью закрепления эффекта лекарственной терапии рекомендуется санаторно-курортное лечение [39].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Для закрепления эффекта лекарственной терапии запоров возможно санаторно-курортное лечение с применением таких методов, как физиотерапия, прием минеральных вод, гидроклоноотерапия [43].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Лицам, склонным к возникновению запоров, с целью их профилактики рекомендуется ведение определенного образа жизни, включающего в себя высокую физическую активность, достаточное употребление жидкости, свежих овощей и фруктов [43].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Профилактика запоров предполагает применение комплекса мер, включающих в себя рациональный режим питания с употреблением продуктов, богатых балластными веществами (пищевыми волокнами), прием достаточного количества жидкости, высокую физическую активность [43].

6. Организация оказания медицинской помощи

Оказание плановой специализированной медицинской помощи пациентам с хроническим запором осуществляется как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, согласно стандарту специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи), утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1420 н от 24 декабря 2012 г.

Показания к госпитализации:

- наличие у пациентов «симптомов тревоги» (лихорадка, примесь крови в кале, прерывание ночного сна возникающими кишечными расстройствами, похудание без явных причин, анемия, лейкоцитоз, изменения биохимических и иммунологических проб), требующих углубленного обследования;
- недостаточная эффективность амбулаторного лечения.

Показания к выписке:

- установление причин возникновения запоров;
- достижение необходимого терапевтического эффекта.

7. Дополнительная информация

Таблица 7.1. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 7.1. Criteria for medical care quality assessment

№	Критерии качества Quality criteria
1	Проведение колоноскопии пациентам старше 50 лет, а также при наличии «симптомов тревоги» и отягощенной наследственности по колоректальному раку Colonoscopy in patients aged over 50 having "anxiety symptoms" and hereditary colorectal oncological predisposition
2	Назначение общих мероприятий (изменение образа жизни, диетические рекомендации) General measures (diet and lifestyle recommendations)
3	Назначение оболочки семян подорожника овального при недостаточной эффективности общих мероприятий Prescription of psyllium in insufficient general measures
4	Назначение осмотических слабительных (макрогол) на 4–6 недель при сохранении симптомов запора Prescription of osmotic laxatives (macrogol) for 4–6 weeks in non-transient constipation
5	Назначение прукалоприда на 4–6 недель при сохранении симптомов запора Prescription of prucalopride for 4–6 weeks in non-transient constipation
6	Направление пациента с рефрактерным запором в специализированный центр для дообследования (определение времени транзита по кишечнику, тест изгнания баллона, аноректальная манометрия) Patient referral with refractory constipation to a specialised centre for further diagnosis (bowel transit time test, balloon expulsion test, anorectal manometry)

Таблица 7.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 7.2. Assessment scale for reliability and validity of diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД Level	Расшифровка Content
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа Systematic reviews of reference control or randomised clinical trials with meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа Selected reference control or randomised clinical trials and systematic reviews of any design studies, except for randomised clinical trials, using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Trials without consistent reference control or using non-unbiased reference with respect to the tested method or non-randomised comparative trials, including cohort trials
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, clinical case descriptions
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов Only mechanism's of action validation or expert opinion

Таблица 7.3. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

Table 7.3. Levels of evidence reliability and validity with indication of the assessment classification used

УДД Level	Расшифровка Content
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Selected randomised clinical trials and systematic reviews of any design studies, except for randomised clinical trials, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomised comparative trials, including cohort trials
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль» Non-comparative studies, clinical case or case series descriptions, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта Only mechanism's of intervention validation (preclinical trials) or expert opinion

Таблица 7.4. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Table 7.4. Levels of credibility of recommendations with indication of the assessment classification used

УУР Level	Расшифровка Content
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all efficacy criteria (outcomes) are important, all studies possess high or satisfactory methodological quality, conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all efficacy criteria (outcomes) are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of evidence of appropriate quality, all efficacy criteria (outcomes) are irrelevant, all studies are of poor methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе запора, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом его лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

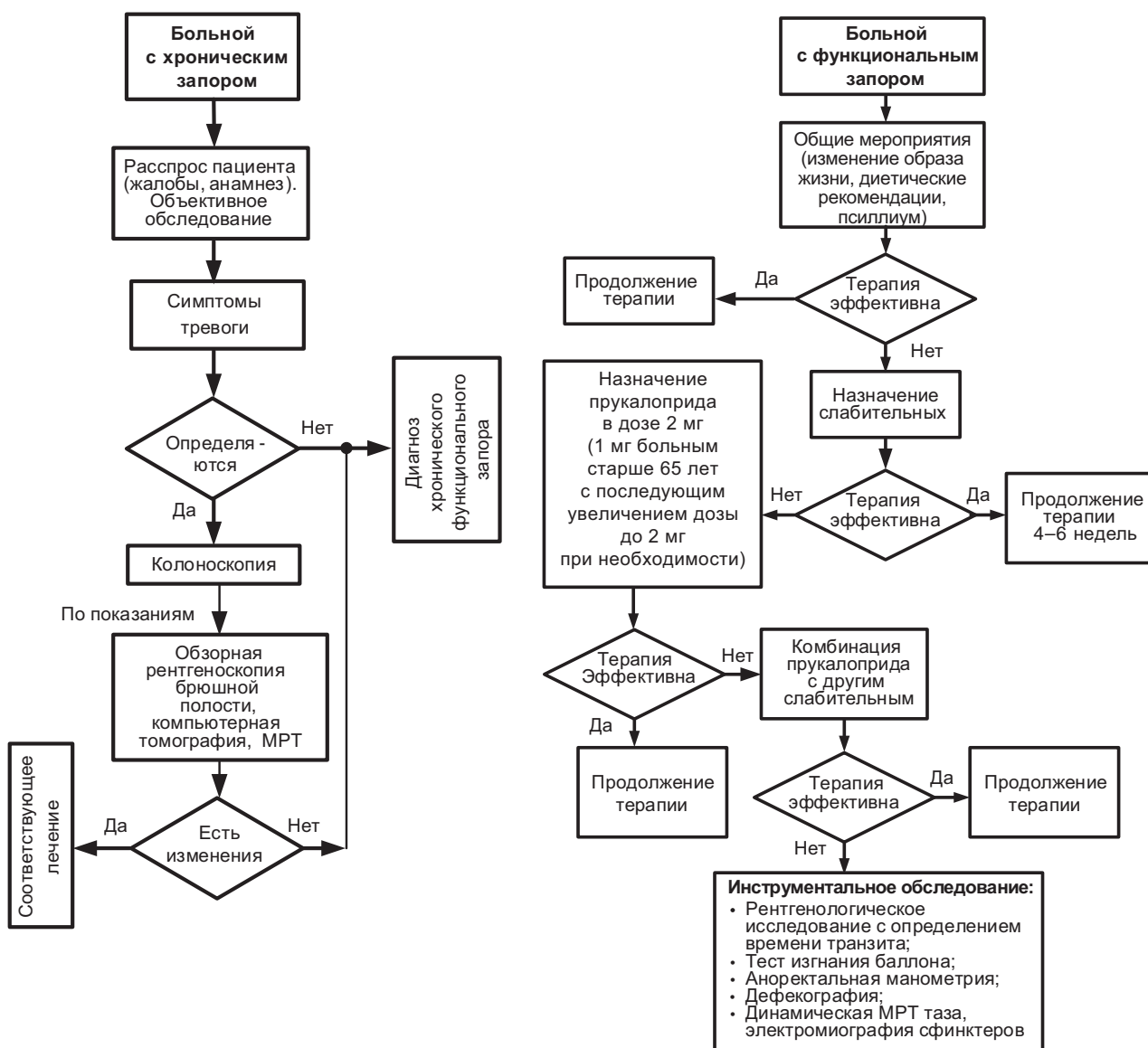
1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.

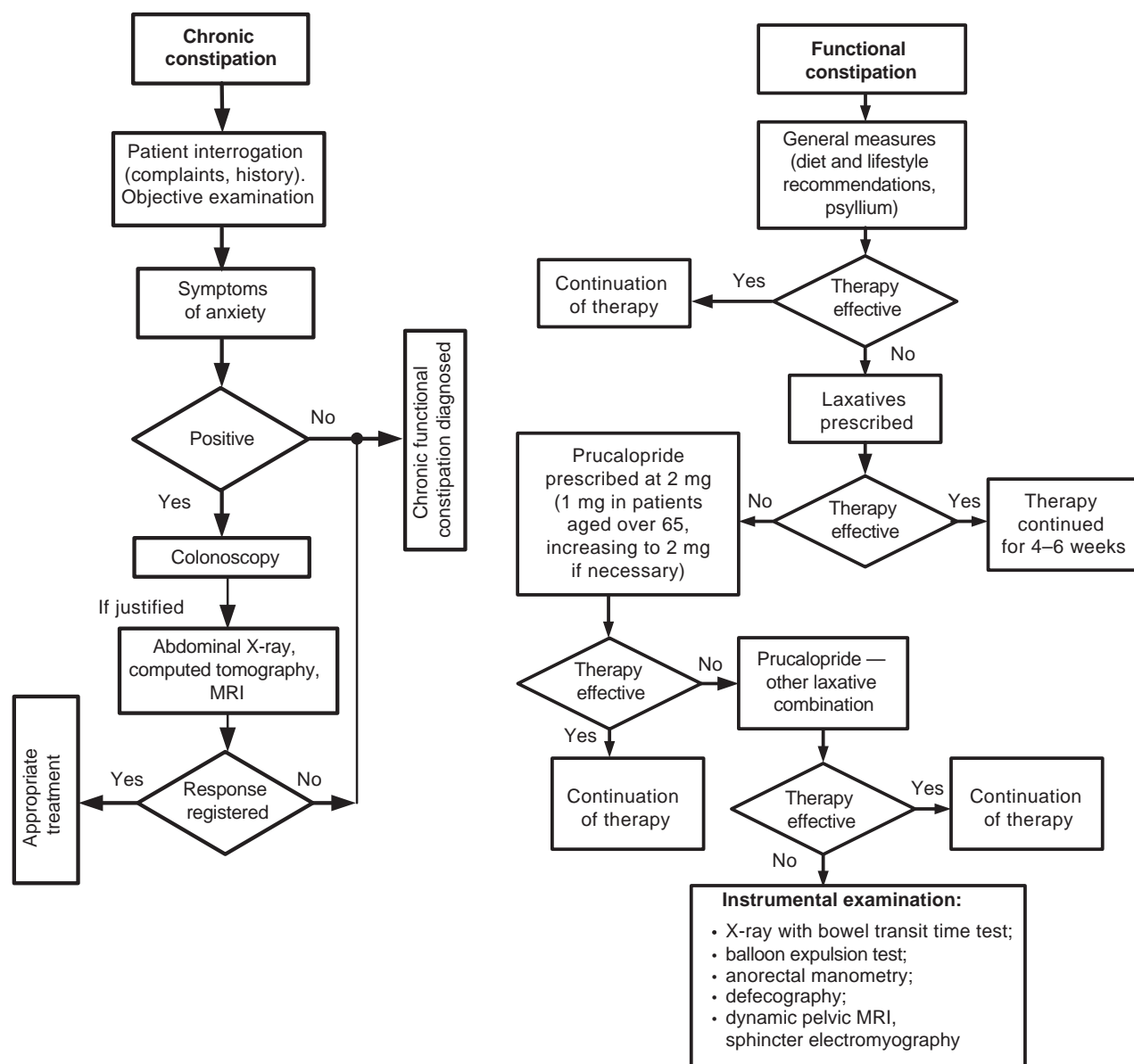
Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103 н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» и приложения к приказу № 1, 2, 3.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача при диагностике и лечении запора
Appendix B. Medical algorithms in constipation diagnosis and treatment





Приложение В. Информация для пациента

Запор представляет собой уменьшение частоты опорожнения кишечника (реже 3 раз в неделю) с формированием кала более твердой консистенции (с твердыми комочками или «овечий кал»). Поскольку запор может встречаться при разных заболеваниях, необходимо применение различных методов лабораторного и инструментального исследования для исключения органических (вторичных) запоров. При отсутствии признаков органических заболеваний кишечника или других причин запоров (эндокринные, неврологические заболевания и др.) делают заключение о наличии у пациента функциональных запоров. Причинами их развития служат малое содержание растительной клетчатки в пищевом рационе, недостаточное употребление воды, низкая физическая активность.

Лечение запоров включает в себя нормализацию образа жизни (диета, повышение физической активности), а также прием различных препаратов (слабительных средств, энтерокинетиков), которые назначает врач после проведения обследования.

Литература / References

1. Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang, Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Tariq S.H. Constipation in long-term care. *Am Med Dir Assoc*. 2007;8(4):209–18. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.02.009
3. Bharucha A.E. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):709–31.
4. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):917–30. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x

5. Yost K.J., Haan M.N., Levine R.A., Gold E.B., et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res.* 2005;14:1251–61. DOI: 10.1007/s11136-004-6673-8
6. Chatoor D., Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(4):517–30. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.05.001
7. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2009;19:117–39. DOI: 10.1016/j.giec.2008.12.006
8. Rao S.S., Hatfield R., Soffer E., Rao S., Braty J., Conklin J.L., et al. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:773–83. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00950.x
9. Карпучин О.Ю., Елеев А.А., Кутырева М.П., Юсупова А.Ф., Ханнанов А.А., Закиров Р.Х. Использование оригинальных рентгеноконтрастных маркеров в диагностике хронического запора. *Колопроктология.* 2016;56(2):6–11. [Карпучин О.Ю., Елеев А.А., Кутырева М.П., Ханнанов А.А., Закиров Р.Х. Use of original radiopaque markers in the diagnosis of chronic constipation. *Coloproctology.* 2016;56(2):6–11 (In Russ.).]
10. Whitehead W.E., Wald A., Diamant N.E., Enck P., Pemberton J.H., Rao S.S. Functional disorders of the anus and rectum. *Gut.* 1999;45(Suppl. 2):1155–9. DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii55
11. Athanasiadis S., Kuprian A., Stüben R. Electromyographic activity of the external anal sphincter muscle and the puborectal muscle in the defecation test in patients with obstructive defecation disorders. *Langenbecks Arch Chir.* 1994;379(4):204–9. DOI: 10.1007/BF00186359
12. Fleming V., Wade W.E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(6):514–50. DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0
13. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007570. DOI: 10.1002/14651858.CD007570.pub2
14. Miller L.E., Tennila J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;12(7):241–8. DOI: 10.2147/CEG.S58952
15. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:502–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.006
16. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care.* 2001;10(4):268–73. DOI: 10.1136/qhc.0100268
17. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., Morali A., Joye J.P., Fiorini J.M., et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:625–33. DOI: 10.1097/01.mpg.0000181188.01887.78
18. Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A., Mistoufle T., Bonnet M., Aubert J.M., et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1227–35. DOI: 10.1185/030079906X112543
19. Corazzini E., Badialy D., Bazzocchi G., Bassotti G., Roselli P., Mastrolopolo G., et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution [PMF-100] in the treatment of functional chronic constipation. *Gut.* 2000;46:522–6. DOI: 10.1136/gut.46.4.522
20. Loening-Baucke V., Pashankar D. A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics.* 2006;118:528–35. DOI: 10.1542/peds.2006-0220
21. Denis P., Lerebours E. Study of the long-term tolerance of Forlax in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation. *Med Chir Digest.* 1996;25(5):1–4.
22. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Ретроспективная оценка эффекта последействия при лечении хронического запора. *Врач.* 2013;3:58–62. [Cheremushkin S.B., Kucheryavyy Yu.A. Retrospective evaluation of the aftereffect in the treatment of chronic constipation. *Vrach.* 2013;3:58–62 (In Russ.).]
23. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Bula C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging.* 2004;21:911–30. DOI: 10.2165/00002512-200421140-00002
24. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M., et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl 1:S1–35. DOI: 10.1038/ajg.2008.122
25. Stanghellini V., Vandeplasse L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut.* 2011;60(Suppl. 1):159–60.
26. Camilleri M., Van Outryve M.J., Beynes G., Kerstens R., Vandeplasse L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation — follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1113–23. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04455.x
27. Arebi N., Kalli T., Howson W., Clark S., Norton C. Systematic review of abdominal surgery for chronic idiopathic constipation. *Colorectal Disease.* 2011;13(12):1335–43. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02465.x
28. Pfeifer J., Agachan F., Wexner S.D. Surgery for constipation: a review. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(4):444–60.
29. Knowles C.H., Dinning P.G., Pescatory M., Rintala R., Rosen H. Surgical management of constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(Suppl. 2):62–71. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01405.x
30. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R. 3rd American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):218–38. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.028
31. Knowles C.H., Grossi U., Chapman M., Mason J.; NIHRCaPacITy working group; Pelvic floor Society. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results I: Colonic resection. *Colorectal Dis.* 2017;19(Suppl. 3):17–36.
32. Dudekula A., Huftless S., Bielefeldt K. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998–2011. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(11–12):1281–93. DOI: 10.1111/apt.13415
33. Jiang C.Q., Qian Q., Liu Z.S., Bangoura G., Zheng K.Y., Wu Y.H. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for selected patients with slow transit constipation-from Chinese report. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(12):1251–6. DOI: 10.1007/s00384-008-0552-7
34. Li F., Fu T., Tong W., Zhang A., Li C., Gao Y., et al. Effect of different surgical options on curative effect, nutrition, and health status of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(12):1551–6. DOI: 10.1007/s00384-014-2014-8
35. Sun J.W., Gu J.N., Du P., Chen W. Comparison of two types of colectomy in treating slow transit constipation with or without melanosis coli. *World J Gastroenterol.* 2015;21:9736–40. DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9736
36. Feng Y., Jianjiang L. Functional outcomes of two types of subtotal colectomy for slow transit constipation: ileosigmoidal anastomosis and cecorectal anastomosis. *Am J Surg.* 2008;195:73–7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.015
37. Koutsomanis D., Lennard-Jones J.E., Roy A.J., Kamm W.A. Controlled randomized trial of visual biofeedback versus muscle training without a visual display for intractable constipation. *Gut.* 1995;37(1):95–9. DOI: 10.1136/gut.37.1.95

38. Woodward S., Norton C., Chiarelli P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;26(3):CD008486. DOI: 10.1002/14651858.CD008486.pub2
39. Bernini A., Madoff R.D., Lowry A.C., Spencer M.P., Gemlo B.T., Jensen L.L., et al. Should patients with combined colonic inertia and nonrelaxing pelvic floor undergo subtotal colectomy? *Dis Colon Rectum.* 1998;41:1363–6. DOI: 10.1007/BF02237050
40. Reshef A., Alves Ferreira P., Zutshi M., Hull T., Gurland B., et al. Colectomy for slow transit constipation: effective for patients with coexistent obstructed defecation. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:841–7. DOI: 10.1007/s00384-012-1498-3
41. Nyam D.C., Pemberton J.H., Ilstrup D.M., Rath D.M. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:273–9. DOI: 10.1007/BF02050415
42. Hassan I., Pemberton J.H., Young-Fadok T.M., You Y.N., Drelichman E.R., Rath-Harvey D., et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1330–6. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.006
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(3):75–83. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Ye.A., Baranskaya Ye.K., et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J gastroenterol hepatol coloproctol.* 2017;27(3):75–83 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kont07@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Шельгин Юрий Анатольевич — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kont07@yandex.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Yury A. Shelygin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of A.N. Ryzhih National Medical Research Centre for Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine Propedeutics and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Алешин Денис Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aleshindv@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-2229>

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: achkasvy@mail.ru;
123423 г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Куликова Наталья Дмитриевна — врач-гастроэнтеролог, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kulikovanatalia93@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9097-1713>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Москалев Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, руководитель научно-образовательного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alex.moskalev@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52.

Denis V. Aleshin — Cand. Sci. (Med.), Head of Operational Unit, Oncology and Colon Surgery Department, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: aleshindv@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-2229>

Sergey I. Achkasov — Dr. Sci (Med.), Prof., Head of Oncology and Coloproctology Department of A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

Contact information: achkasvy@mail.ru;
123423 Moscow, Salam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Natalia D. Kulikova — gastroenterologist, postgraduate of Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kulikovanatalia93@gmail.com;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9097-1713>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof. of Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Moskalev Alex I. — Cand. Sci. (Med), Head of the Educational Department of A.N.Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

Contact information: alex.moskalev@gmail.com;
123423, Moscow, Salam Adil str., 2.

Marina F. Osipenko — Dr. Sci (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119435 г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: troukh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: oksana671@yandex.ru;
123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org.0000-0001-9603-6988>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: polouektova@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vladimir I. Simanenkoy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.

Contact information: oksana671@yandex.ru;
123423, Moscow, Salam Adil str., 2.
ORCID: <https://orcid.org.0000-0001-9603-6988>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 16.11.2020 Принята: 10.12.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 16.11.2020 Accepted: 10.12.2020 Published: 25.12.2020



Онлайн-конференция Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) «Микробиота желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Вирусы и бактерии» 14.11.2020

А.И. Ульянин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Российская Федерация

**“Gastrointestinal Microbiota in Children and Adults. Viruses and Bacteria”,
an online conference of Scientific Society for the Study of Human Microbiome
14.11.2020**

Anatoly I. Ulyanin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

14 ноября 2020 г. под эгидой Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) в онлайн-формате прошла конференция «Микробиота желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Вирусы и бактерии». В мероприятии приняли участие свыше 1300 врачей различных специальностей (гастроэнтерология, терапия, педиатрия, гинекология, эпидемиология, микробиология, инфекционные болезни, иммунология, нутрициология и др.) из более чем 150 городов России, Белоруссии, Украины, Казахстана и Узбекистана. В рамках мероприятия было проведено 3 симпозиума, включавших 10 устных докладов и 6 мастер-классов от ведущих специалистов России и Европы в области гастроэнтерологии, педиатрии и микробиологии.

Первый симпозиум конференции проходил в виде мастер-классов, в которых были представлены данные о взаимоотношении вирусов и бактерий в составе кишечного микробиома человека через призму мировой пандемии новой коронавирусной инфекции. Вводную лекцию на тему «Вирусы и здоровье человека» представил заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммуно-

логии Сеченовского Университета академик РАН профессор В.В. Зверев. Изложены актуальные представления о роли вирусов в организме человека. В своем докладе Виталий Васильевич обратил внимание, что широко известный всем вирус COVID-19 обладает тропностью не только к легочному, но и к кишечному эпителию, что определяет в ряде случаев дебют заболевания с развитием симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. В докладе также были представлены и потенциальные возможности применения ряда генномодифицированных и рекомбинантных вирусов — от коррекции состава кишечной микробиоты (преимущественно за счет бактериофагов) до новых онколитических агентов (например, при меланоме).

Обсуждение влияния вирусов на состав кишечной микробиоты было продолжено доктором медицинских наук, членом комитета по подготовке практических рекомендаций Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) и Научного комитета по изучению микробиоты кишечника Европейского Общества нейрогастроэнтерологии и моторики профессором Франциско Гарнером

(Francisco Garner). В своем мастер-классе на тему «Взаимодействие вирусов и бактерий в желудочно-кишечном тракте человека» он изложил актуальные представления о факторах, формирующих и поддерживающих оптимальный состав кишечной микробиоты. Было отмечено, что в основе практически всех хронических неинфекционных заболеваний современного общества лежит потеря генетического и функционального разнообразия кишечной микробиоты. Данное разнообразие зависит в том числе и от вирусов (в частности, от бактериофагов), которые обладают бактерицидными свойствами и осуществляют перенос генетического материала между бактериями в составе кишечной микробиоты.

Современные представления о функциях и потенциальных возможностях пробиотиков с целью коррекции состава кишечной микробиоты были изложены в мастер-классе президента НСОИМ академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина и доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета К.В. Ивашкина «Пробиотики сегодня». В докладе были представлены основные функции пробиотических штаммов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, и их потенциальные возможности при назначении пациентам с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-19. Владимир Трофимович обратил внимание, что нерациональное применение антибиотиков в рамках терапии коронавирусной инфекции приводит к снижению диверсификации кишечной микробиоты, а это ведет к нарушению кишечной проницаемости и иммунной барьерной функции, создавая основу для развития клостридиальной болезни и усугубления провоспалительного иммунного ответа. У пациентов с коронавирусной инфекцией снижено количество представителей рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, что служит обоснованием назначения пробиотиков у таких больных.

Главный внештатный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга профессор Ю.П. Успенский в мастер-классе «Эквивалентность взаимоотношений микробиоты кишечника и макроорганизма у человека во время пандемии COVID-19» коснулся особенностей мутуализма между кишечной микробиотой и организмом человека с инфекцией COVID-19. В докладе были приведены научные данные о роли кишечной микробиоты в поддержании гомеостаза организма человека за счет синтеза различных метаболитов и нейромедиаторов. Юрий Павлович подчеркнул, что современный этап развития человечества характеризуется глубокими противоречиями в эволюционно выработанной системе взаимоотношений между макроорганизмом и его симбиотной микробиотой.

При подведении итогов первого симпозиума лекторы ответили на наиболее волнующие вопросы участников конференции о новой инфекции SARS-

CoV-2 и о возможностях сохранения постоянства состава кишечной микробиоты на фоне терапии данного заболевания.

Обсуждение новой коронавирусной инфекции продолжилось в следующем симпозиуме, посвященном последствиям пандемии COVID-19, в котором были представлены актуальные клинические данные об особенностях течения и о последствиях лечения данного заболевания с позиции пульмонологии, кардиологии, гепатологии и гастроэнтерологии. Представлены данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет), полученные в период работы с пациентами с COVID-19. Докладчики подчеркнули, что кишечная микробиота оказывает существенное влияние на работу внутренних органов и систем человека за счет регуляции выраженности провоспалительного и противовоспалительного иммунного ответа, однако данная регуляция может быть скомпрометирована не только наличием коронавирусной инфекции, но и нерациональным назначением лекарственных средств.

В продолжение обсуждения важности сохранения микробного состава у соматически тяжелых и полиморбидных пациентов были представлены предварительные результаты исследования в рамках гранта Biocodex Microbiota Foundation «Микробиота кишечника у пациентов с циррозом печени: роль в патогенезе и возможности коррекции». Исследователями было отмечено, что изменение постоянства кишечной микробиоты у пациентов с циррозом печени приводит к нарушению центральной гемодинамики за счет снижения пула бутират-продуцирующих бактерий в толстой кишке и повышения уровня бактериальных липополисахаридов в крови таких больных.

Завершающий симпозиум конференции, посвященный особенностям состава микробиоты в развитии заболеваний детского возраста, был открыт мастер-классом заведующей кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования им. Г.Н. Сперанского профессора И.Н. Захаровой. В докладе приводились данные, убедительно свидетельствующие о том, что разнообразие кишечного микробиома — важнейшая составляющая здорового развития ребенка. Лектором было отмечено, что назначение детям пробиотиков должно быть обосновано их штаммовой специфичностью, определяющей эффективность и безопасность препарата. В последующих докладах сессий обсуждалась роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании выраженной эмоциональных расстройств, заболеваний бронхолегочной системы, целиакии, а также воспалительных и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

Заключительный доклад на тему «Ось «мозг — кишечник — микробиота» при функциональных

желудочно-кишечных расстройств у детей» был представлен лекцией заведующей Детским университетским госпиталем Загреба (Хорватия), президентом Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), доктором медицинских наук Саньей Колачек (Sanja Kolasek). В докладе были представлены основные этапы развития у детей функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и сопряженных с ними нарушений эмоционального статуса. Как было отмечено, вышеуказанные нарушения имеют схожие пути патогенеза за счет существенного вклада кишечной микробиоты в формирова-

ние двунаправленной сенсорно-эффекторной связи между кишечником и центральной нервной системой в раннем детстве.

Участники онлайн-конференции отметили высокий уровень докладов на мероприятии. Большой интерес был проявлен к дискуссии в конце каждой сессии, где докладчики отвечали на вопросы, в том числе о новой коронавирусной инфекции. Слушатели отметили важность подобных научных мероприятий, которые способны доступно представить актуальную информацию, необходимую для повышения уровня знаний врачей-клиницистов различных специальностей.

Сведения об авторе

Ульянин Анатолий Игоревич — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dr.ulianin@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Information about the author

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dr.ulianin@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Совместный прием ИПП и Гевискон® Двойное Действие способствует улучшению качества жизни пациентов³ с первых дней терапии.⁴

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года.

¹ По данным с официального сайта ГРЛС grls.rosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фальк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

³ Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. – 2014. - № 10. С. 22-26.

⁴ Ивашкин В.Т., Маев В.И., Труханов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95.

Гевискон® Двойное Действие: суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние кислотного рикошета, молочно-щелочной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота
заживления эрозий
пищевода и поддержания
длительной ремиссии
ГЭРБ на рабепразоле¹
(например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП
выбора у полимор-
бидных пациентов
(минимальный риск
межлекарственных
взаимодействий)¹



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Согласно данным базы ООО «АЙКЫОВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата Разо[®] в июле 2020 года составила 17 рублей.



17
рублей
за таб²