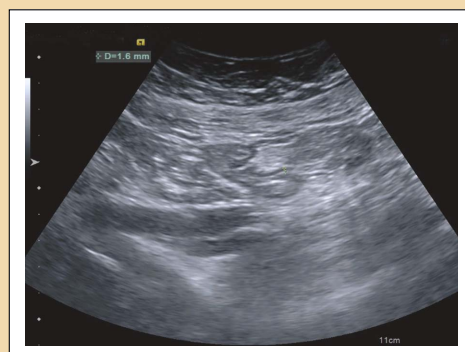
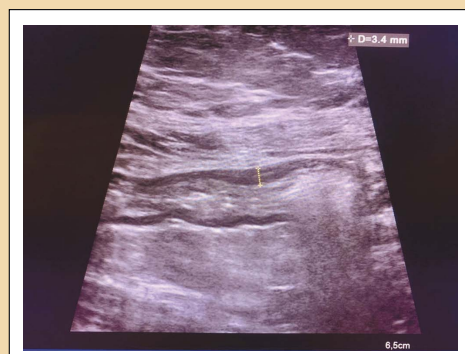




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



C. difficile-ассоциированный колит у пациентки с COVID-19. Пояснения на с. 68–73
C. difficile-associated colitis in a COVID-19 patient. See pp. 68–73

Результат, способный вдохновлять



Гепатопротектор с видимым эффектом через 7 дней терапии¹⁻³

- Улучшение биохимических показателей крови*
- Снижение повышенной утомляемости
- Улучшение самочувствия

На правах рекламы

*При внутрипеченочном холестазе: АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин.

Гептрал®. МНН: Адemetионин. Регистрационный номер: ЛП-004269. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический билиарный холестаз, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрипеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии, повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени. **Противопоказания:** генетические нарушения, влияющие на метионинный цикл, и/или вызывающие гомоцистинемию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен), биполярные расстройства (см. раздел «Особые указания»). **С осторожностью:** беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан, пожилой возраст, почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** в клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в II триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. Начальная терапия: рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут внутрь. Депрессия: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Внутрипеченочный холестаз/повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Поддерживающая терапия: 500 или 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** в случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и кломипрамин. **Особые указания:** учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперзотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: у некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобной деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 05.09.2018 на основании ИМП от 17.08.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® (Адemetионин), 500 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 17.08.2018. 2. Santini et al. AdoMet for chemotherapy-induced liver injury. Anticancer research. 2003 (23): 5173-5180. 3. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990;99:211-215.

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 3 • Том 31 • 2021

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, 2021

Подписано в печать: 15.07.2021

«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://mcbrbm.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, 2021

Signed to print: 15.07.2021

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 the 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

Обзоры

- И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, А.Ю. Гончаренко, А.В. Гилюк*
Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с запорами и выбор тактики лечения.....7
- А.С. Лукьянов, А.Ю. Титов, О.М. Бирюков, А.А. Мудров, И.В. Костарев*
Методы оценки эффективности операций с установкой сетчатых имплантов при ректоцеле.....17

Оригинальные исследования

- О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, Т.И. Иванова, Д.В. Попелло*
Абдоминальная боль у лиц молодого возраста.....26
- Т.В. Поливанова, Э.В. Каспаров, В.А. Вшивков*
Клинико-морфологические проявления гастрита и цитокины сыворотки крови у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка.....36
- О.Ю. Зольникова, Р.В. Масленников, В.Т. Ивашкин, Н.Л. Джахая, О.Ю. Киселева, Н.Д. Поцхверашвили, С.А. Шорохова*
Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %.....43

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Т.А. Ильчишина*
Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника.....51

Клинические наблюдения

- Э.Я. Селезнева, Н.А. Щербакова, Ю.В. Эмбутниекс, Е.В. Быстровская, С.Г. Хомерики*
Диагностика MALT-лимфомы желудка в практике гастроэнтеролога, клиническое наблюдение.....60
- А.И. Тимофеева, Ю.О. Шульпекова, В.М. Нечаев, М.Р. Схиртладзе*
Инфекция *Clostridium difficile* у пациентки с COVID-19.....68

Contents

Reviews

- Igor V. Maev, Alexander N. Kazyulin, Yuriy A. Kucheryavy, Sergey V. Cheryomushkin, Alexandra Yu. Goncharenko, Anastasiya V. Gilyuk*
Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders and Choice of Treatment Regimen in Constipation Patients.....7
- Anton S. Lukianov, Aleksandr Yu. Titov, Oleg M. Biryukov, Andrey A. Mudrov, Ivan V. Kostarev*
Methods for Mesh Implantation Efficacy Assessment in Rectocele.....17

Original articles

- Olga V. Gaus, Maria A. Livzan, Denis V. Turchaninov, Tatyana I. Ivanova, Daria V. Popello*
Abdominal Pain in Young Adults.....26
- Tamara V. Polivanova, Eduard V. Kasparov, Vitaly A. Vshivkov*
Clinical and Morphological Manifestations of Gastritis and Serum Cytokine Levels in Schoolchildren with Familial History of Gastric Cancer36
- Oxana Yu. Zolnikova, Roman V. Maslennikov, Vladimir T. Ivashkin, Natiya L. Dzhakhaya, Olga Yu. Kiseleva, Nino D. Potskhverashvili, Serafima A. Shorokhova*
Dexamethasone in Treatment of Comorbid SARS-CoV-2 Patients Aged over 50 Years with Lung Injury over 50 %.....43

National college of gastroenterology, hepatology

- Tatyana A. Ilchishina*
Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome.....51

Clinical cases

- Elmira Ya. Selezneva, Natalya A. Shcherbakova, Yuliya V. Embutnieks, Elena V. Bystrovskaya, Sergey G. Khomeriki*
Diagnosing MALT Gastric Lymphoma in Gastroenterologist's Practice, a Clinical Observation.....60
- Anastasiya A. Timofeeva, Yuliya O. Shulpekova, Vladimir M. Nechaev, Manana R. Skhirtladze*
Clostridium difficile Infection in a COVID-19 Patient.....68



Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с запорами и выбор тактики лечения

И.В. Маев¹, А.Н. Казюлин¹, Ю.А. Кучерявый², С.В. Черемушкин¹,
А.Ю. Гончаренко¹, А.В. Гилюк^{1,*}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² АО «Ильинская больница», Красногорск, Российская Федерация

Цель обзора: представить информацию о возможностях диагностики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с запорами и дать обоснование выбора тактики лечения.

Основные положения. Функциональный запор широко распространен среди разных возрастных групп и оказывает негативное влияние на качество жизни. Современный диагностический алгоритм хронического запора включает идентификацию признаков заболевания согласно Римским критериям IV пересмотра, выявление симптомов «красных флагов» и лабораторно-инструментальное исследование. Следует учитывать, что при функциональном запоре часто обнаруживают нарушения аноректальной зоны, диагностика которых важна для разработки дальнейшей терапевтической стратегии. Аноректальная манометрия, тест на ректальную чувствительность, эвакуаторная проба — хорошо изученные и важные методы исследования для объективной оценки сенсомоторной функции аноректальной зоны у пациентов с функциональными запорами. В статье приведены современные методики диагностики функциональных расстройств дефекации.

Заключение. Представленные алгоритмы обследования и лечения помогут повысить диагностическую эффективность и применить наиболее оправданную тактику ведения пациентов с функциональной патологией органов пищеварения, ассоциированной с запорами.

Ключевые слова: хронический запор, функциональный запор, синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства дефекации, аноректальная манометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Гончаренко А.Ю., Гилюк А.В. Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с запорами и выбор тактики лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-7-16>

Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders and Choice of Treatment Regimen in Constipation Patients

Igor V. Maev¹, Alexander N. Kazyulin¹, Yuriy A. Kucheryavy², Sergey V. Cheryomushkin¹, Alexandra Yu. Goncharenko¹, Anastasiya V. Gilyuk^{1,*}

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² Ilyinskaya Bolnitsa [Ilyinskaya Hospital], Krasnogorsk, Russian Federation

Aim. A practical review of functional gastrointestinal disorder diagnosis in constipation patients and the rationale for opting treatment.

Key points. Functional constipation commonly afflicts different ages and negatively impacts the quality of life. The current diagnostic algorithm in chronic constipation includes the disease identification according to Rome Criteria IV, red-flag symptom detection and instrumental laboratory examination. Functional constipation is notably often associated with anorectal abnormalities that bear a diagnostic value to elaborate an apt treatment strategy. Anorectal manometry, rectal sensation and balloon expulsion tests are the well-studied and significant probing techniques for objective anorectal zone sensorimotor function assessment in patients with functional constipation. The article reviews modern diagnostic methods in functional defecation disorders.

Conclusion. The examination and treatment algorithms presented will help improve diagnosis and apply the most suitable management in a constipation-associated functional digestive pathology.

Keywords: chronic constipation, functional constipation, irritable bowel syndrome, functional defecation disorders, anorectal manometry

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

For citation: Maev I.V., Kazyulin A.N., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkin S.V., Goncharenko A.Yu., Gilyuk A.V. Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders and Choice of Treatment Regimen in Constipation Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-7-16>

Введение

Хронический запор (ХЗ) является одной из наиболее частых гастроэнтерологических проблем. Его частота составляет от 3 до 31 % в зависимости от гендерных факторов и возрастной когорты, в среднем достигая 14 % среди взрослых [1, 2]. На сегодня тенденция к росту распространенности ХЗ отмечается не только в европейских странах, но и в азиатском регионе, где в силу культурных особенностей питания запор еще до недавнего времени был относительно редким явлением [2].

Официальных эпидемиологических данных по распространенности ХЗ в России нет. Опираясь на некоторые региональные данные, можно сделать вывод, что эта цифра находится примерно на уровне, характерном для стран Западной Европы и Северной Америки. Так, частота хронического запора у взрослого населения города Москвы составляет в среднем 16,5 % [1]. Что касается гендерных особенностей, распространенность запора у женщин в среднем в 2 раза выше, чем у мужчин, что было продемонстрировано в крупном метаанализе [2]. Кроме того, у лиц старше шестидесяти лет запор встречается в 36 %, а по некоторым данным достигает 50 % [3]. Это обусловлено анатомическими особенностями, малоподвижным образом жизни, изменением характера питания, коморбидностью, а также приемом различных лекарственных средств, прямо или опосредованно оказывающих влияние на моторику кишечника. Вместе с тем стоит отметить, что в настоящее время количество молодых пациентов с ХЗ, в том числе детей, значительно возросло и имеет дальнейшую тенденцию к росту [1, 4].

Запором следует считать уменьшение частоты актов дефекации (менее трех раз в неделю), изменение консистенции каловых масс (твердый, комкообразный кал), наличие чувства неполного опорожнения прямой кишки, необходимость избыточного натуживания или мануальной помощи при дефекации [3, 5].

В настоящее время принято подразделять хронический запор на первичный и вторичный [3, 6]. К первичному хроническому запору относят запоры, обусловленные алиментарными (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческими факторами (низкая физическая активность), а также первичными нарушениями моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающими дефекацию. Вторичный хронический запор обусловлен наличием других заболеваний, включая онкологические заболевания, или приемом медикаментозных препаратов, обладающих потенциалом к индукции запора [7, 8].

К функциональным расстройствам, сопровождающимся запором, относятся синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров и функциональный запор, именно на них приходится основное число случаев в структуре первичного запора [9–12], приблизительно 8 % случаев в структуре обращаемости пациентов за первичной медицинской помощью [13]. Кроме того, выделяют функциональные аноректальные расстройства с нарушением дефекации, к которым относят диссинергическую дефекацию и неадекватную пропульсию при дефекации [5]. Данные нозологические единицы, как и другие функциональные расстройства, согласно Римским критериям IV пересмотра связаны с нарушениями моторики, висцеральной гиперчувствительностью, измененной функцией слизистой оболочки и иммунитета, микробиоты кишечника и работы центральной нервной системы (ЦНС) [9].

Патофизиологические факторы функционального запора

Патофизиология функциональных запоров считается многофакторной (рис. 1). Признание сложной взаимосвязи между мозгом и кишкой (ось «головной мозг — кишка») при функциональных гастроинтестинальных расстройствах стало центральной основополагающей темой в работе Римских критериев IV. При функциональном запоре нарушение взаимодействия ЦНС и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов желудочно-кишечного тракта, также играет ключевую роль [9].

В контексте функциональных запоров рассматриваются нарушения функции аноректальной зоны, которые приводят к затруднению эвакуации кала из прямой кишки. Расстройства дефекации вызваны снижением ректальных движущих сил и/или повышенным сопротивлением эвакуации, а также изменением ректальной чувствительности [14]. Так, диссинергическая дефекация является результатом парадоксального сокращения или неполного расслабления тазового дна и наружного сфинктера ануса [15, 16].

Общие подходы к диагностике функциональных заболеваний, сопровождающихся запором

Начальным этапом для установления функциональных заболеваний служит сбор анамнеза и физикальный осмотр, которые вместе с лабораторными и инструментальными методами направлены на исключение заболеваний органической природы, в частности, выявление специфических тревожных симптомов — «красных флагов» [1, 17]. Для этого целесообразно проведение тщательного обследования: клинического и биохимического

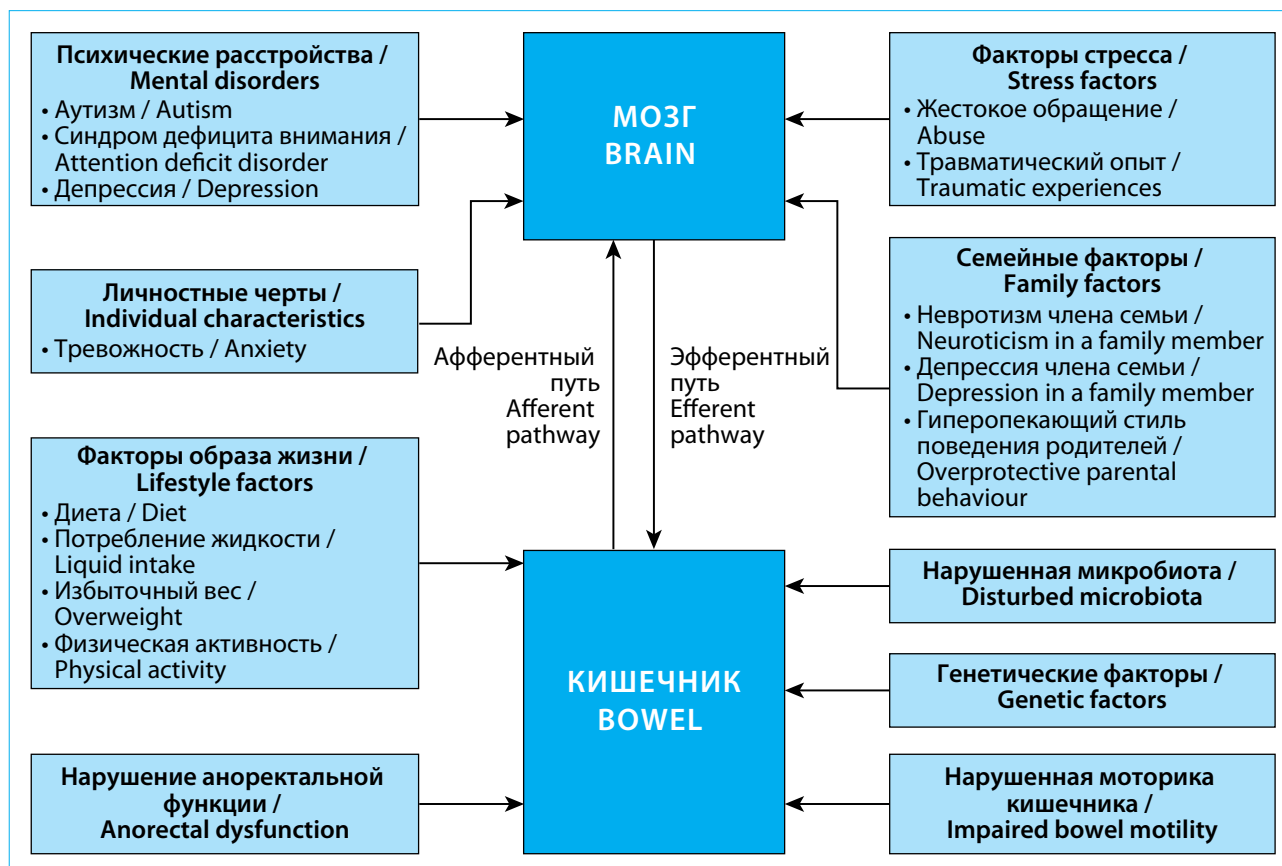


Рис. 1. Патофизиологические факторы функционального запора

Fig. 1. Pathophysiological factors in functional constipation.

анализов крови, общего анализа мочи, анализа кала на скрытую кровь, пальцевого исследования прямой кишки, ректороманоскопии, колоноскопии [11, 18].

После исключения органической этиологии заболевания целесообразно перейти к детализации симптомов функциональных нарушений. Для этого, согласно национальным и европейским рекомендациям, необходимо идентифицировать признаки заболевания согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) [5, 9].

При клинической оценке запора необходимо оценить частоту и консистенцию стула, объем стула. Полезным является графическое представление — Бристольская шкала формы кала [19]. Дополнительными методами для оценки «работы кишечника» могут служить анкеты и дневники. Анкетирование показало, что изменения формы кала и другие кишечные симптомы (например, срочность дефекации) мало связаны между собой. Пациенты с функциональными расстройствами испытывают различные кишечные симптомы (натурное при дефекации, чувство неполного опорожнения прямой кишки) даже при нормальной форме кала [20].

Важно расспросить пациентов о диете (употребление клетчатки, короткоцепочечных углеводов,

суточное количество калорий), образе жизни (например, характер физической активности), привычках, связанных с посещением туалета, акушерском анамнезе и наличии операций в анамнезе. Следует помнить, что иногда встречаются случаи непреднамеренного отказа от приема пищи [6]. Кроме того, сочетание с другой функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, особенно у молодых пациентов без симптомов тревоги, подтверждает функциональную причину симптомов [21].

Методы диагностики аноректальных нарушений

Выполнение адекватных методов диагностики направлено, в том числе, на прогнозирование ответа на лечение и помощь в стратификации пациентов для выбора конкретной терапии. Своевременная диагностика, определяющая тактику лечения, позволяет улучшить качество жизни пациентов, коррелирующее с клинической симптоматикой, и снизить экономические затраты на неоправданные диагностические и лечебные мероприятия, а также самостоятельное применение фармацевтических препаратов, не всегда оказывающих должный эффект. Как правило, в реальной клинической практике план ведения пациентов с запором построен

на исключении органической патологии, а далее подбор лечебной тактики строится на умозрительных представлениях без оценки функции аноректальной зоны и учета вероятности наличия диссинергии мышц тазового дна.

На сегодняшний день существуют методы диагностики, позволяющие детализировать типы нарушений, которые могут лежать в основе патогенеза функциональных запоров. Цель данного обзора — познакомить врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов с методами диагностики функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с запорами и привлечь внимание к важности проведения данного обследования, а также осветить те возможности для выбора тактики лечения, которые эти методы предоставляют.

Для понимания механизма запора, особенно у пациентов, резистентных к рутинным методам терапии (изменение образа жизни и улучшение консистенции стула), целесообразно оценить моторную функцию аноректальной зоны и ректальную чувствительность [22]. Согласно рекомендациям Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (2019 г.) для этой цели по показаниям применяют аноректальную манометрию, тест на ректальную чувствительность, тест изгнания баллона (эвакуаторную пробу) и дефекографию как наиболее объективные методы оценки [14, 23, 24]. По данным ряда исследований, около 25 % пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами отмечали неэффективность терапии слабительными препаратами, возможно ввиду наличия диссинергической дефекации [25]. Это определяет необходимость дополнительных исследований при наличии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с запорами.

Аноректальная манометрия позволяет оценить тонус мышц сфинктерного аппарата прямой кишки, давление в анальном канале в покое и при моделируемой дефекации [26]. Толстокишечная манометрия основана на регистрации давления в толстой кишке, некоторые исследователи не выделяют ее как отдельный метод, а считают вариантом аноректальной манометрии. Толстокишечная манометрия выявляет двигательные расстройства толстой кишки, такие как снижение двигательной активности и фазовых сократительных реакций на прием пищи и/или на прием некоторых слабительных препаратов [24, 27]. В аноректальной манометрии могут использоваться катетеры или водно-перфузионные, или с твердотельными датчиками. Необходима стандартизация методики проведения исследования и единое описание нормальных показателей для широкого внедрения этой высокоточной методики в реальную практику [28].

Манометрическое оборудование регистрирует данные о давлении из отдельных точек анального канала («обычная» анальная манометрия) или одновременно записывает и отображает более под-

робную информацию за счет близко расположенных датчиков давления, которые обеспечивают лучшее пространственное разрешение и позволяют лучше оценивать давление, а также регистрировать тонус толстой кишки [3, 29]. Манометрия высокого разрешения имеет более высокую чувствительность и специфичность в оценке двигательной дисфункции прямой кишки при хроническом запоре в сравнении с обычной аноректальной манометрией [3, 29].

Методика аноректальной манометрии высокого разрешения внедрена и активно применяется кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”».

Не менее актуальным представляется использование более простых и менее дорогостоящих методик, таких как аноректальная сфинктерометрия и профилометрия [30]. Согласно «Междисциплинарному консенсусу по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии» «аноректальная сфинктерометрия является разновидностью аноректальной манометрии, которая позволяет провести скрининговую оценку функционального состояния мышц тазового дна, включая анализ показателей, отвечающих за состояние как держания, так и (косвенно, без определения типов функциональных расстройств дефекации) эвакуации кишечного содержимого. Методика аноректальной манометрии с пуллерной протяжкой тонкого водно-перфузионного катетера с радиальным расположением каналов (аноректальная профилометрия) позволяет оценивать показатели и распределение давления по каждому из каналов на всем протяжении его перемещения» [30]. Так, аноректальная профилометрия может применяться для быстрой и объективной диагностики спазма гладкомышечных структур внутреннего сфинктера, на 80 % определяющего состояние тонуса анальных сфинктеров [30]. Аноректальная сфинктерометрия является стандартом оснащения кабинета врач-колопроктолога (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 2 апреля 2010 г. № 206 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля») и широко применяется, как и профилометрия, благодаря информативности и возможности выбора патогенетически обоснованного подхода к лечению [30].

Осознание ректального наполнения имеет решающее значение для нормальной функции кишечника. Тест экспульсии (изгнания) баллона из прямой кишки используется для оценки координации мышц во время дефекации. В частности, данная методика представляет диагностическую ценность у пациентов с подозрением на диссинергию мышц тазового дна [3, 31].

Тест экспульсии баллона считается быстрым, воспроизводимым и недорогим для диагностики функциональных нарушений, сопровождающихся запорами, и оценки динамики дефекации. Тест оценивает возможности пациента изгнать заполненный водой или воздухом баллон из прямой кишки. Методика включает не только качественный характер (удалась эвакуаторная проба или нет), но и измерение количества времени, необходимого для проведения теста. В зависимости от используемого протокола нарушение определяется, если эвакуация баллона не происходит между 1–5 минутами [3, 32]. В крупном исследовании с участием 286 пациентов было показано, что этот тест имеет высокую корреляцию с аноректальной манометрией и электромиографией, а нормальный верхний предел должен составлять 2 минуты [33]. Поскольку тест экспульсии баллона широко доступен и его легко выполнить, этот тест может применяться в клинической практике для оценки аноректальной функции в сочетании с другими исследованиями [32].

Оценка ректальной чувствительности — методика определения ректальной чувствительности к растяжению с использованием ректального баллона, размещенного на 3–5 см выше внутренней границы анального канала. Объем баллона регистрируется, когда пациент отмечает наличие следующих трех порогов ощущений: объем ощущения постоянного наполнения, объем позыва на дефекацию и максимально переносимый объем [3]. Исследования показали, что у части пациентов с запорами наблюдается снижение чувствительности (ректальная гипочувствительность), что можно выявить главным образом благодаря данному методу диагностики [34, 35].

Дефекография с барием и магнитно-резонансная дефекография — методы диагностики для оценки особенностей опорожнения прямой кишки, которые представляют дополнительную ценность для оценки функциональных нарушений, сопровождающихся запорами, а также ректоцеле с задержкой стула, диссинергии мышц тазового дна и определении степени опорожнения прямой кишки [3, 26]. Рентгенографическая дефекография помогает получить изображения и оценить функцию прямой кишки и мышц области таза во время попытки дефекации, магнитно-резонансная дефекография позволяет дополнительно оценить окружающие прямую кишку органы и ткани [27]. Следует отметить, что отсутствие стандартизации методик ограничивает их применение, особенно для магнитно-резонансной дефекографии. Кроме того, вероятность психологического дискомфорта пациента может препятствовать нормальному проведению процедуры, что приводит к гипердиагностике нарушенной эвакуации [26]. Однако, по некоторым данным, результаты аноректальной манометрии высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии значительно коррелируют друг с другом,

что подтверждает достоверность данного метода [35]. В некоторых случаях дефекография с барием или магнитно-резонансная дефекография могут быть назначены для оценки параметров эвакуации вместо теста изгнания баллона [22, 31].

Метод электромиографии основан на выявлении электрической активности анального сфинктера или мышц тазового дна, которая регистрируется электродами, установленными на анальном сфинктере или прикрепленными к коже перианальной области [3, 33]. Метод внутрианальной регистрации электромиографической активности имеет существенное значение для оценки суммарной сократительной способности наружного сфинктера и тазового дна. Методы анальной электромиографии в основном назначают для выявления диссинергии мышц тазового дна [33].

В диагностике функционального запора важным шагом является определение скорости транзита по толстой кишке [6, 36]. Перед исследованием проводится ирригоскопия, так как при недиагностированном удлинении и/или расширении, нарушении положения и фиксации толстой кишки возможна неправильная интерпретация полученных данных. Кроме того, первоначально рекомендуется оценка аноректальной функции перед исследованием транзита по толстой кишке [6, 22].

Наиболее доступным и экономичным методом оценки транзита по толстой кишке у пациентов с функциональными запорами является использование рентгеноконтрастных маркеров. Это достаточно информативный метод для изучения времени толстокишечного транзита, позволяющий оценить нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, документировать степень и локализацию замедления транзита [6, 22]. Радионуклидная гаммасцинтиграфия и беспроводная капсула с датчиком рН-давления, которая позволяет оценить также опорожнение желудка и тонкокишечный транзит, ограничены доступностью и стоимостью методик [6, 36].

Оценка кишечного транзита воспроизводима у пациентов с идиопатическим запором и в меньшей степени у пациентов с диссинергической дефекацией [37]. Это подтверждается результатами многоцентрового исследования, в котором показано, что распределение маркеров в прямой и сигмовидной кишке не коррелирует с диссинергической дефекацией [38].

Определение типа нарушений методами функциональной диагностики

Попытки представить классификацию пациентов с функциональными запорами на основании данных углубленного обследования, например разделение на группы с медленным и нормальным транзитом по толстой кишке, наличием или отсутствием аноректальной дисфункции, а также их комбинации, предпринимались неоднократно [6, 24].

Международная рабочая группа экспертов по аноректальной физиологии на основании консенсуса предложила протокол обследования больных и классификацию нарушений аноректальной функции, основанную на объективных методах функциональной диагностики — Лондонскую классификацию [14]. Последняя состоит из четырех частей: нарушение ректоанального ингибиторного рефлекса; нарушение давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении; нарушение ректально-анальной координации; нарушение ректальной чувствительности. Необходимо отметить, что в результате тестирования может быть выявлено как одно, так и комбинация аноректальных нарушений, что необходимо принимать во внимание при выборе дальнейшей лечебной тактики [14].

Лондонская классификация обеспечивает общий подход для описания результатов тестирования аноректальной функции и может быть рассмотрена как дополнение к Римским критериям IV пересмотра (табл. 1) [9, 39].

Функциональные расстройства дефекации часто ассоциированы с такими симптомами, как избыточное натуживание, чувство неполного опорожнения прямой кишки, необходимость ручного пособия при дефекации. Вместе с тем только симптомы не позволяют выделить пациентов с данными функциональными расстройствами. Поэтому Римские критерии кроме симптома запора в рамках функционального запора или синдрома раздраженного кишечника с запором опираются на методы функциональной диагностики [39]. Включение пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором в критерии диагностики расстройств дефекации предусмотрено последней редакцией Римских критериев IV, в том числе потому что ряд исследований показал ассоциацию дисфункции тазового дна с синдромом раздраженного кишечника [39, 40].

Тактика дальнейшего ведения пациентов

Для коррекции нарушений у пациентов с функциональным запором или синдромом раздраженного кишечника с запором, сопровождающимся функциональными расстройствами дефекации, предложен алгоритм диагностики и лечебных мероприятий (см. рис. 2) [6].

Общие меры в лечении пациентов с запорами предусматривают коррекцию рациона, в частности нормальное потребление клетчатки и жидкости [41, 42]. Пациентам следует рекомендовать ежедневно потреблять 25–30 г клетчатки в виде свежих фруктов, свежих овощей, бобовых и цельнозерновых, поскольку клетчатка увеличивает объем стула и стимулирует перистальтику кишечника [41, 42]. Выделяют растворимые и нерастворимые пищевые волокна. В метаанализе 17 исследований растворимая клетчатка улучшала симптомы при синдроме раздраженного кишечника с запорами, однако оказывала неоднозначное влияние на абдоминальный болевой синдром [43].

При неэффективности мер по модификации образа жизни и питания к лечению присоединяют слабительные препараты. В первую очередь это осмотические слабительные, которые создают осмотический градиент в полости кишки и задерживают воду в кишечнике, способствуя размягчению каловых масс и улучшению их транзита [3, 6, 44]. Применение стимулирующих (контактных) слабительных оправдано лишь на короткий период (2 недели) [3]. Назначение прокинетики средств оправдано при недостаточной эффективности других слабительных препаратов, а также в комплексной терапии резистентного к другим стратегиям лечения запора [6].

Терапия с использованием биологической обратной связи (биофидбэк-терапии) направлена на восстановление механизмов нормальной дефекации и рекомендуется пациентам с функциональными

Таблица 1. Функциональные расстройства дефекации, включая диссинергическую дефекацию (Римские критерии IV, 2016 г.) [39]

Table 1. Functional defecation disorders, including dyssynergic defecation (Rome Criteria IV, 2016) [39]

Функциональные расстройства дефекации (F3)
Соответствие критериям в течение последних 3 месяцев с появлением симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза 1. Пациент должен соответствовать диагностическим критериям функционального запора и/или синдрома раздраженного кишечника с запором. 2. Во время повторных попыток дефекации должны быть признаки нарушения эвакуации, что подтверждается двумя из следующих трех тестов: а) аномальный тест экспульсии баллона; б) аномальный паттерн эвакуации при манометрии или электромиографии; в) нарушение ректальной эвакуации при дефекографии.
Неадекватная пропульсия (F3a). Неадекватная пропульсия, подтвержденная при манометрии, с наличием или без неадекватного сокращения анального сфинктера и/или мышц тазового дна
Диссинергическая дефекация (F3b) Неадекватное сокращение мышц тазового дна, подтвержденное при электромиографии или манометрии, с адекватной пропульсией при попытке дефекации

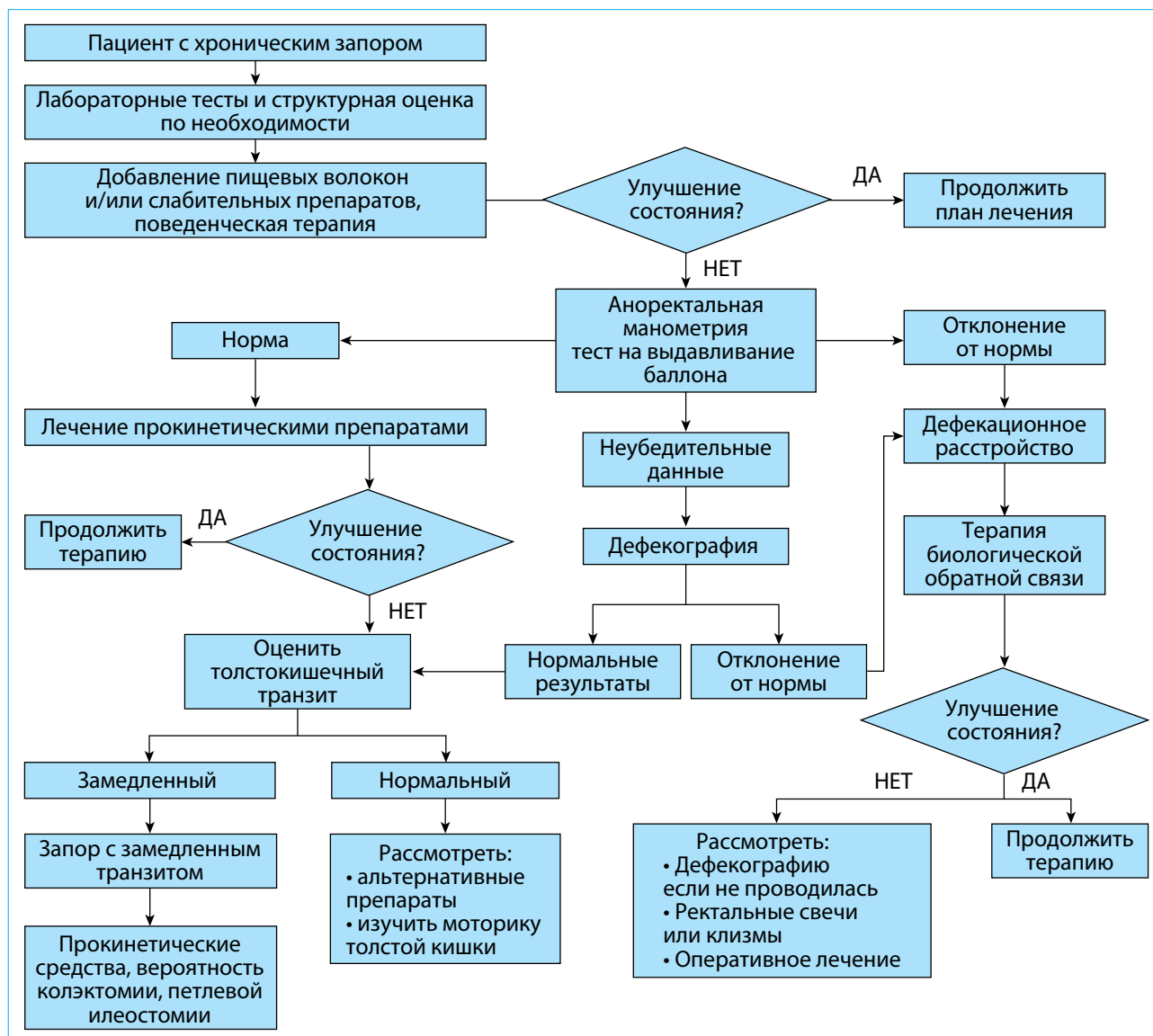


Рис. 2. Алгоритм обследования и тактика лечения пациентов с функциональными запорами [6]

Fig. 2. Examination algorithm and treatment strategy in functional constipation [6].

запорами и диссинергической дефекацией [3, 22]. Зачастую для предотвращения нарушения дефекации необходимы изменения поведения, такие как стабилизация режима сна и бодрствования с выделением времени для дефекации, а также быстрая реакция на позыв к дефекации [6]. Обучение поведенческим реакциям и биофидбэк-терапия направлены на улучшение контроля над мышцами тазового дна, которые принимают участие в дефекации [45]. С помощью терапии биологической обратной связи пациенты учатся повышать внутрибрюшное давление и расслаблять мышцы тазового дна во время дефекации посредством визуальной или слуховой обратной связи об активности мышц. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что у пациентов с диссинергической дефекацией, сопровождающейся запором, биофидбэк-терапия превосходит

плацебо или стандартные методы лечения, включая диету, модификацию образа жизни и слабительные средства [46, 47]. Данный метод лечения более эффективен при диссинергической дефекации, чем при изолированном запоре с замедленным транзитом. Так, после курса биофидбэк-терапии был доволен результатами лечения 71 % пациентов с диссинергической дефекацией по сравнению с 8 % пациентов с медленным транзитом [48]. Данный факт также подтверждает необходимость проведения функциональных тестов для дифференциального диагноза причин запора.

У пожилых пациентов со снижением чувствительности прямой кишки тренировка ректальной чувствительности несет клиническую пользу и может способствовать облегчению стула [45].

К сожалению, терапия биологической обратной связи в Российской Федерации используется

ограниченно, во многом из-за неинформированности врачей первичного и стационарного звена о ее преимуществах.

Оперативное лечение функционального запора рассматривается как крайняя мера и только тогда, когда все возможные методы лечения не помогли, а симптомы значительно ухудшают качество жизни [3, 22]. Систематический обзор исследований хирургического лечения запора показал, что большинство пациентов сообщали об удовлетворительном или хорошем исходе после колэктомии, но у части пациентов сохранялись отрицательные долгосрочные результаты. Осложнения хирургического лечения возникли примерно у 24 % пациентов, зафиксировано шесть (0,4 %) летальных исходов. Рецидивирующие эпизоды непроходимости тонкой кишки наблюдались примерно у 15 % (95 % ДИ: 10–21 %) пациентов при длительном наблюдении, что стало причиной повторных госпитализаций и частого обращения к хирургическому вмешательству [49].

Литература / References

1. Маев И.В., Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Реалии и перспективы лечения хронического запора. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол. 2014;6:30–6. [Maev I.V., Maevskaya E.A., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. Current state and prospects in treatment for chronic constipation. Clinical Perspectives Gastroenterol Hepatol. 2014; 6:30-36 (In Russ.).]
2. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1582–91. DOI: 10.1038/ajg.2011.164
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Аleshin Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):69–85 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85
4. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения. Consilium Medicum. 2017;19(8):116–20. [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Cheryomushkin S.V. Chronic constipation: urgency of the problem and current treatment options. Consilium Medicum. 2017;19(8):116–20 (In Russ.).] DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.116-120
5. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;1:4–11. [Andreev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome criteria of the IV revision (2016). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;1:4–11 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
6. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. Gastroenterology. 2020;158(5):1232–49.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034
7. Remes Troche J.M., Remes Troche J.M., Tamayo de la Cuesta J.L., Raña Garibay R., Huerta Iga F., Suarez Morán E., Schmulson M.; Asociación Mexicana de Gastroenterología. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación [Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. A) Epidemiology (meta-analysis of the prevalence), pathophysiology and classification]. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(2):126–32.
8. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(36):76–80. [Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Chronic constipation: relevance of the problem and modern possibilities of therapy. Effective pharmacotherapy. 2019;15(36):76–80 (In Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-76-80
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
10. Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M., Dinning P.G., Rao S.S., Chey W.D., et al. Chronic constipation. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17095. DOI: 10.1038/nrdp.2017.95
11. Aziz I., Whitehead W.E., Palsson O.S., Törnblom H., Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(1):39–46. DOI: 10.1080/17474124.2020.1708718
12. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simrén M., et al. Bowel Disorders Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
13. Ng K.S., Nassar N., Hamd K., Nagarajah A., Gladman M.A. Prevalence of functional bowel disorders and faecal incontinence: an Australian primary care survey. Colorectal Dis. 2015;17:150–159. DOI: 10.1111/codi.12808
14. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Fox M., Rao S., Altomare D.F., et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(1):e13679. DOI: 10.1111/nmo.13679
15. Rao S.S., Welcher K.D., Leistikow J.S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. Am J Gastroenterol. 1998;93:1042–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x

Заключение

Таким образом, такие функциональные методы, как аноректальная манометрия, тест на ректальную чувствительность, эвакуаторная проба, — хорошо изученные и важные методы исследования для объективной оценки сенсомоторной функции аноректальной зоны у пациентов с функциональными запорами. В России указанные методы используются недостаточно, что требует широкого ознакомления практических врачей с преимуществами данных методик. При выявлении диссинергической дефекации целесообразно применять терапию биологической обратной связи для получения положительных клинических результатов. Применение представленных методик дает возможность уточнить патогенетические звенья заболевания и повысить эффективность индивидуализированного лечения, они должны стать частью диагностического и лечебного алгоритма в рутинной врачебной практике.

16. Rao S.S., Patcharatkul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):423–35. DOI: 10.5056/jnm16060
17. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45(Suppl 2):II37–42. DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii37
18. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2016;315:185–91. DOI: 10.1001/jama.2015.16994
19. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. *Tech Coloproctol.* 2001;5(3):163–4. DOI: 10.1007/s101510100019
20. Bharucha A.E., Seide B.M., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Insights into normal and disordered bowel habits from bowel diaries. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:692–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01631.x
21. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Fett S.L., Melton L.J., Talley N.J. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):29–34. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x
22. American Gastroenterological Association, Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):211–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.029
23. Serra J., Pohl D., Azpiroz F., Chiarioni G., Ducrotte P., Gourcerol G., et al.; Functional Constipation Guidelines Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13762. DOI: 10.1111/nmo.13762
24. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21 (Suppl 2):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x
25. Rangan V., Patel R., Nee J., Iturrino-Moreda J., McMahon C., Ballou S. et al. Medication utilization and satisfaction in irritable bowel syndrome: insight from the IBS in America Survey. *Gastroenterology.* 2020;158(6):S189–S190. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.036
26. Rao S.S., Meduri K. What is necessary to Diagnose Constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:127–40. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.11.001
27. Bharucha A.E. Editorial: identifying colonic motor dysfunction in chronic constipation with high-resolution manometry: pan-colonic pressurizations. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:490–2. DOI: 10.1038/ajg.2016.601
28. Carrington E.V., Heinrich H., Knowles C.H., Rao S.S., Fox M., Scott S.M.; International Anorectal Physiology Working Party Group (IAPWG). Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: Results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8):e13016. DOI: 10.1111/nmo.13016
29. Noelting J., Ratuapli S.K., Bharucha A.E., Harvey D.M., Ravi K., Zinsmeister A.R. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1530–6. DOI: 10.1038/ajg.2012.221
30. Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В., Маев И.В., Никитюк Д.Б., Аleshin Д.В. и др. Междисциплинарный консенсус по использованию русской язычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):128–35. [Shelygin Y.A., Fomenko O.Y., Morozov S.V., Maev I.V., Nikityuk D.B., Aleshin D.V., et al. Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(8):128–35 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000766
31. Carrington E.V., Scott S.M., Bharucha A., Mion F., Remes-Troche J.M., Malcolm A., et al.; International Anorectal Physiology Working Group and the International Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):309–23. DOI: 10.1038/nrgastro.2018.27
32. Amieva-Balmori M., Remes Troche J.M. Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2015;45(3):252–62.
33. Chiarioni G., Kim S.M., Vantini I., Whitehead W.E. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2049–54. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.03.013
34. Knowles C.H. Human studies of anorectal sensory function. *Ir J Med Sci.* 2018;187(4):1143–7. DOI: 10.1007/s11845-018-1847-5
35. Prichard D.O., Lee T., Parthasarathy G., Fletcher J.G., Zinsmeister A.R., Bharucha A.E. High-resolution Anorectal Manometry for Identifying Defecatory Disorders and Rectal Structural Abnormalities in Women. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):412–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.154
36. Rao S.S., Kuo B., McCallum R.W. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:537–44. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.017
37. Nam Y.S., Pikarsky A.J., Wexner S.D., Singh J.J., Weiss E.G., Noguera J.J., et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(1):86–92. DOI: 10.1007/BF02234827
38. Staller K., Barshop K., Ananthakrishnan A.N., Kuo B. Rectosigmoid Localization of Radiopaque Markers Does Not Correlate with Prolonged Balloon Expulsion in Chronic Constipation: Results from a Multicenter Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1049–55. DOI: 10.1038/ajg.2015.140
39. Rao S.S., Bharucha A.E., Chiarioni G., Felt-Bersma R., Knowles C., Malcolm A., Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1430–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.009
40. Suttor V.P., Prott G.M., Hansen R.D., Kellow J.E., Malcolm A. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(2):156–60. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c188e8
41. Muller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:232–42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x
42. Soares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:895–901. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04602.x
43. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knottnerus J.A., Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(3):245–51. DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01862.x
44. Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Гончаренко А.Ю., Баркалова Е.В., Маев И.В. Алгоритм перевода пациентов со стимулирующих слабительных на осмотические. *Врач.* 2016;12:34–8. [Oganesyana T.S., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Goncharenko A.Yu., Barkalova E.V., Maev I.V. Algorithm for transferring patients from stimulant laxatives to osmotic ones. *Doctor.* 2016;12:34–8 (In Russ.)].
45. Rao S.S., Benninga M.A., Bharucha A.E., Chiarioni G., Di Lorenzo C., Whitehead W.E. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(5):594–609. DOI: 10.1111/nmo.12520
46. Rao S.S., Seaton K., Miller M., Brown K., Nygaard I., Stumbo P., et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):331–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.023
47. Heymen S., Scarlett Y., Jones K., Ringel Y., Drossman D., Whitehead W.E. Randomized, controlled trial

shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):428–41. DOI: 10.1007/s10350-006-0814-9

48. *Chiarioni G., Salandini L., Whitehead W.E.* Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastro-*

enterology. 2005;129(1):86–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.015

49. *Knowles C.H., Grossi U., Chapman M., Mason J; NIHR CapaCiTY 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. DOI: 10.1111/codi.13779

Сведения об авторах

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

Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Казюлин Александр Нисонович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: alexander.kazyulin@yandex.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница», научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства Eventum Medical Consulting.

Контактная информация: proped@mail.ru;

143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Черемушкин Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: svch555362@yandex.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>

Гончаренко Александра Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: vintikdoctor@bk.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-9325>

Гилук Анастасия Владимировна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: dr.gilyuk@mail.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>

Information about the authors

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, 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 N. Kazyulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: alexander.kazyulin@yandex.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Yuriy A. Kucheryavy — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Unit, Ilyinskaya Hospital; Scientific Advisor, Eventum Medical Consulting Agency's DiaGastro Education Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties.

Contact information: proped@mail.ru;

143421, Moscow Region, Krasnogorsk, Glukhovo settl.,

Rublevskoe Predmestye str., 2, korp. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Sergey V. Cheryomushkin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: svch555362@yandex.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>

Alexandra Yu. Goncharenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: vintikdoctor@bk.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-9325>

Anastasiya V. Gilyuk* — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dr.gilyuk@mail.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>

Поступила: 21.05.2021 Принята: 26.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021

Submitted: 21.05.2021 Accepted: 26.06.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Методы оценки эффективности операций с установкой сетчатых имплантов при ректоцеле

А.С. Лукьянов^{1,*}, А.Ю. Титов¹, О.М. Бирюков¹, А.А. Мудров^{1,2}, И.В. Костарев^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать данные по способам оценки эффективности хирургических вмешательств с установкой сетчатых имплантов по поводу ректоцеле.

Основные положения. Использование специализированных опросников является одним из наиболее приемлемых методов оценки эффективности выполненных оперативных вмешательств. Среди опросников, наиболее полноценно позволяющих определить степень проявления ректоцеле до и после оперативного вмешательства, следует назвать PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory); систему балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки; Кливлендскую шкалу запоров. Они позволяют определить эффективность выполненного оперативного вмешательства в динамике наряду с методами инструментальной оценки результатов хирургического лечения.

Заключение. В клинической практике НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих применяется сочетание шкалы собственной разработки «Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки» (2003) и PFDI-20. Данные шкалы при совместном применении позволяют комплексно оценить симптоматику у пациентов с ректоцеле и другими проявлениями синдрома опущения промежности до операции и провести оценку динамики симптомов в послеоперационном периоде, что наряду с дефекографией дает возможность всесторонне оценить эффект от проведенного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: ректоцеле, сетчатые импланты, пролапс тазовых органов, дефекография, опросники

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лукьянов А.С., Титов А.Ю., Бирюков О.М., Мудров А.А., Костарев И.В. Методы оценки эффективности операций с установкой сетчатых имплантов при ректоцеле. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):17–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-17-25>

Methods for Mesh Implantation Efficacy Assessment in Rectocele

Anton S. Lukianov^{1,*}, Aleksandr Yu. Titov¹, Oleg M. Biryukov¹, Andrey A. Mudrov^{1,2}, Ivan V. Kostarev^{1,2}

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Aim. A methodological review on mesh implantation efficacy assessment in surgery for rectocele.

Key points. Specialised quiz surveys are among the most appropriate methods to assess surgical intervention efficacy. The questionnaires that enable pre- and postsurgery rectocele grading include PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory), the colonic evacuation disorder scale and Cleveland Constipation Scoring System. These surveys determine the surgical intervention efficacy dynamically in conjunction with instrumental surgery assessment techniques.

Conclusion. Clinical practice at the Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology combines the originally developed colonic evacuation disorder scale (2003) and PFDI-20. The combined scales allow for a comprehensive symptom assessment in patients with rectocele and other descending perineum syndrome manifestations prior to surgery, as well as symptom dynamics evaluation postoperatively, which, in link with defecography, enables a complete appraisal of the surgical effect.

Keywords: rectocele, mesh implant, pelvic prolapse, defecography, questionnaire

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

For citation: Lukianov A.S., Titov A.Yu., Biryukov O.M., Mudrov A.A., Kostarev I.V. Methods for Mesh Implantation Efficacy Assessment in Rectocele. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):17–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-17-25>

Ректоцеле представляет собой дивертикулообразное выпячивание стенки прямой кишки в сторону влагалища (переднее ректоцеле) или, реже, в сторону анокопчиковой связки (заднее ректоцеле) [1]. За последние 130 лет предложено большое количество методов коррекции ректоцеле. С 1990-х годов начали использовать методы, при которых производится укрепление ректовагинальной перегородки различными видами сетчатых имплантов. По мере накопления опыта хирургической коррекции ректоцеле с применением различных вариантов сетчатых имплантов актуальным вопросом становится выбор метода оценки эффективности хирургического вмешательства. Нами произведен поиск и анализ литературных работ, в которых для оценки результатов хирургического лечения ректоцеле с использованием сетчатых имплантов применен какой-либо метод оценки эффективности вмешательств. В большинстве работ приводится оценка эффективности по анатомическому положению стенок влагалища [2–4]. Наибольшее распространение получила Стандартизированная классификация пролапса тазовых органов POP-Q, разработанная Международным обществом по лечению недержания мочи (International Continence Society (ICS)) в 1996 г. (табл. 1). При использовании системы POP-Q влагалище вместе с шейкой матки условно делятся на 6 анатомических сегментов: дистальная и проксимальная части передней и задней стенок влагалища (4 сегмента), задний свод влагалища и шейка матки. Положение данных сегментов определяется относительно плоскости гименального кольца (уровень девственной плевы). Измерение выполняется в положении пациентки лежа на спине при максимальном натуживании с помощью специального инструмента. Стадия по классификации POP-Q определяется по наиболее дистально расположенной части влагалищной стенки или шейки матки [5]. Описание стадий пролапса см. в таблице 1 [6].

Преимуществом данной классификации является достаточно точное определение положения стенки влагалища относительно гименального кольца, что позволяет выбрать оптимальный вид оперативного вмешательства для конкретного пациента. Недостатком классификации можно считать длительность измерений, необходимость применения дополнительных инструментов, а также неточность

подсчета при наличии комбинированного пролапса тазовых органов.

В отечественной литературе наряду с классификацией пролапса тазовых органов POP-Q используется классификация, разработанная в НИИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России. Выделяются 3 степени ректоцеле. При 1-й степени ректоцеле определяется лишь при пальцевом исследовании как карман передней стенки прямой кишки, не достигающий уровня преддверия влагалища. При ректоцеле 2-й степени определяется выпячивание стенки прямой кишки, достигающее до уровня преддверия влагалища. При ректоцеле 3-й степени определяется выбухание задней стенки влагалища за пределы половой щели [1]. Преимуществом данной классификации является удобство ее применения, а также отсутствие необходимости применения дополнительных инструментов.

В связи с тем что зачастую при выраженном ректоцеле у пациентов отсутствуют специфические жалобы, а при незначительном выпячивании стенки влагалища возникают симптомы, характерные для синдрома обструктивной дефекации, большое значение имеет применение опросников, которые направлены на выявление симптоматики пролапса тазовых органов. Проведенный анализ работ показал, что не многие авторы используют специфические опросники и шкалы, хотя, по нашему мнению, именно они достоверно позволяют оценить субъективный эффект оперативного вмешательства, а также выявить сопутствующие нарушения мочеиспускания. Наиболее часто применяемым опросником является PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory — реестр расстройств со стороны тазового дна), состоящий из 20 вопросов и являющийся краткой формой полного опросника, состоящего из 46 вопросов [7–9]. PFDI-20 разделяется на 3 раздела (табл. 2). Первый, POPDI-6 (реестр расстройств, вызванных пролапсом тазовых органов), состоит из 6 вопросов, посвященных оценке симптоматики пролапса тазовых органов. Второй, CRAD-8 (реестр расстройств со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта), состоит из 8 вопросов, которые оценивают симптомы, связанные с нарушением дефекации. Третий раздел, UDI-6 (реестр расстройств мочеиспускания), позволяет оценить симптомы, связанные с нарушением мочеиспускания [10].

Таблица 1. Стадии пролапса тазовых органов POP-Q (ICS, 1996)

Table 1. POP-Q stages of pelvic prolapse (ICS, 1996)

Стадия	Описание
I	Наиболее пролабирующая точка находится на расстоянии более 1 см до гимена
II	Наиболее пролабирующая точка находится на уровне ± 1 см от плоскости гименального кольца
III	Наиболее пролабирующая точка выходит за пределы гимена более чем на 1 см
IV	Полное выпадение матки или купола влагалища

Данная классификация рекомендована Международным обществом по лечению недержания мочи (ICS)

S. Khandwala et al. (2013) приводят оценку результатов лечения пролапса тазовых органов при помощи сетчатых имплантов системы Prolift™ (Johnson & Johnson Company©, США) у 157 пациентов с помощью шкалы PFDI-20 до операции, а также через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. До оперативного вмешательства средняя сумма баллов составляла 90,9, через 6 месяцев после операции — 35,1, через 12 месяцев — 32,8 [11]. Разница статистически значима ($p < 0,001$). Таким образом, данный опросник

позволяет всесторонне оценить симптомы, возникающие вследствие пролапса тазовых органов, и провести послеоперационную оценку динамики симптоматики. Недостатком данной шкалы можно считать длительность подсчета баллов.

В ряде работ применялась шкала PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire — оценка влияния симптомов со стороны тазового дна), которая позволяет оценить влияние симптомов, связанных с пролапсом тазовых органов, на повседневную жизнь пациентов [7, 12, 13] (табл. 3).

Таблица 2. Реестр расстройств со стороны тазового дна

Table 2. Pelvic Floor Distress Inventory

PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory)					
Инструкция: Пожалуйста, дайте наиболее подходящий, по Вашему мнению, ответ. Отвечая на вопросы, опишите Ваши симптомы в течение последних 3 месяцев. На каждый вопрос предлагается ответить следующим образом: Нет (0 баллов), если да, то как сильно это Вас беспокоит? Не беспокоит (1 балл), незначительно (2 балла), умеренно (3 балла), довольно сильно (4 балла). Таким образом, за каждый вопрос начисляется от 0 до 4 баллов. Спасибо!					
Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6)	Нет	Да			
1 Вы обычно испытываете чувство давления в нижних отделах живота?	0	1	2	3	4
2 Вы обычно испытываете тяжесть в области таза?	0	1	2	3	4
3 У Вас выпадает что-то из влагалища, что Вы можете почувствовать или увидеть?	0	1	2	3	4
4 Необходимо ли Вам вправить влагалище или часть прямой кишки для полного опорожнения кишечника?	0	1	2	3	4
5 Вы обычно испытываете чувство неполного опорожнения мочевого пузыря?	0	1	2	3	4
6 Вам когда-нибудь требовалось вправлять влагалище для начала мочеиспускания или полного опорожнения мочевого пузыря?	0	1	2	3	4
Colorectal-Anal Distress Inventory 9 (CRAD-8)	Нет	Да			
7 Вы чувствуете необходимость сильного натуживания для опорожнения кишечника?	0	1	2	3	4
8 У Вас бывает чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации?	0	1	2	3	4
9 У Вас бывают эпизоды недержания кала при хорошо оформленном стуле?	0	1	2	3	4
10 У Вас бывают эпизоды недержания кала при жидком стуле?	0	1	2	3	4
11 У Вас бывают эпизоды недержания газов?	0	1	2	3	4
12 Испытываете ли Вы боль при дефекации?	0	1	2	3	4
13 Испытываете ли Вы нестерпимо сильные позывы к дефекации?	0	1	2	3	4
14 Выпадала ли когда-нибудь у Вас часть прямой кишки через анальное отверстие?	0	1	2	3	4
Urinary Distress Inventory 6 (UDI-6)	Нет	Да			
15 Бывает ли у Вас учащенное мочеиспускание?	0	1	2	3	4
16 Бывает ли у Вас недержание мочи вследствие сильного позыва к мочеиспусканию?	0	1	2	3	4
17 Бывает ли у Вас недержание мочи при кашле, чихании, или смехе?	0	1	2	3	4
18 Теряете ли вы мочу в незначительных количествах (по каплям)?	0	1	2	3	4
19 Испытываете ли Вы затруднение опорожнения мочевого пузыря?	0	1	2	3	4
20 Испытываете ли Вы боль или дискомфорт в нижних отделах живота или области половых органов?	0	1	2	3	4

Подсчет: вычисляется среднее арифметическое в каждой группе вопросов (разброс от 0 до 4), значение умножается на 25, при этом разброс показателей составляет 0–100 баллов. Отсутствующие ответы расцениваются как среднее арифметическое для данного вопросника.

Для подсчета вопросника PFDI-20 необходимо сложить 3 шкалы вместе (разброс показателей составляет 0–300 баллов).

Таблица 3. Оценка влияния симптомов со стороны тазового дна

Table 3. Pelvic floor distress impact assessment

PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire)				
Инструкция: Некоторые женщины считают, что симптомы, связанные с мочевым пузырем, кишечником или выпавшей маткой, влияют на их повседневные дела, взаимоотношения и чувства. Поставьте «X» напротив наиболее подходящего ответа, описывающего указанные симптомы в течение последних 3 месяцев. <i>Пожалуйста, убедитесь, что вы поставили отметки во всех 3 колонках напротив каждого вопроса.</i>				
	Как часто симптомы, связанные с → влияют на Вашу (Ваше) ↓	Мочевым пузырем или мочой	Кишечником или прямой кишкой	Выпадением матки или провисанием дна таза
1	Способность выполнять домашнюю работу (готовить пищу, убирать дом, стирать)?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
2	Способность ходить, плавать или выполнять физические упражнения?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
3	Способность посещать кинотеатры, концерты?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
4	Способность ездить на машине, автобусе более 30 минут от дома?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
5	Участие в общественных мероприятиях вне дома?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
6	Эмоциональное благополучие (нервозность, депрессия и т.д.)?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто
7	Ощущение неудовлетворенности?	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто	☐ Никогда ☐ Редко ☐ Часто ☐ Очень часто

Подсчет: Все вопросы соответствуют следующей бальной шкале: Никогда — 0; Редко — 1; Часто — 2; Очень часто — 3. *Urinary Impact Questionnaire (UIQ-7)* сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Мочевым пузырем или мочой». *Colorectal-Anal Impact Questionnaire (CRADI-7)* сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Кишечником или прямой кишкой». *Pelvic Organ Prolapse Impact Questionnaire (POPIQ-7)* сумма баллов по 7 вопросам в колонке «Выпавшей матки или тазом». Необходимо подсчитать среднее арифметическое по вопросам соответствующих шкал (разброс значение от 0 до 3), затем умножить это число на 100 и разделить на 3, чтобы получить значения от 0 до 100. Отсутствующие ответы расцениваются как среднее арифметическое для данного вопросника. Для подсчета вопросника PFIQ-7 необходимо сложить значение 3 вопросников (разброс показателей составляет 0–300 баллов).

J.C. Lukban et al. (2012) приводят результаты лечения 120 пациентов с пролапсом тазовых органов с помощью системы Elevate™ (American Medical System, США). До выполнения операции средний балл по шкале PFIQ-7 составлял 65,6, через 12 месяцев после операции средний балл уменьшился до 17,9 [12]. Данные показатели наглядно показывают значительное улучшение качества жизни пациентов после оперативного вмешательства. Таким образом, опросник PFIQ-7 может являться удобным инструментом для изучения влияния пролапса тазовых органов на качество жизни и оценке его в динамике.

Достаточно редко применяемым опросником для оценки эффективности лечения пролапса тазовых органов является Кливлендская шкала запоров (Шкала Wexner), содержащая 8 вопросов, посвященных оценке констипации и проявлений обструктивной дефекации [14] (табл. 4).

Данная шкала была применена в 2012 году в работе отечественных авторов, посвященной лечению пациентов с ректоцеле путем пластики ректовагинальной перегородки с помощью систем Prolift™ и Elevate™ [14]. Данную шкалу удобно применять для оценки лечения больных с ректоцеле, так как она включает в себя вопросы, позволяющие

Таблица 4. Шкала оценки констипации (Кливлендская шкала запоров — шкала Wexner)

Table 4. Constipation scoring system

		Баллы
1	Частота стула: 1–2 раза каждые 1–2 дня 2 раза в неделю 1 раз в неделю Менее 1 раза в неделю Менее 1 раза в месяц	0 1 2 3 4
2	Затруднения: болезненное опорожнение Никогда Редко Время от времени Часто Всегда	0 1 2 3 4
3	Полнота: ощущение неполного опорожнения Никогда Редко Время от времени Часто Всегда	0 1 2 3 4
4	Боль: боль в животе Менее 1 раза в месяц Менее 1 раза в неделю 1 раз в неделю 2 раза в неделю 1–2 раза каждые 1–2 дня	0 1 2 3 4
5	Время: минут в туалете для опорожнения Менее 5 5–10 10–20 20–30 Более 30	0 1 2 3 4
6	Помощь: вид помощи Не требуется Стимулирующие слабительные Ручное пособие или клизма	0 1 2
7	Неудачи: неудачные попытки опорожнения за последние 24 часа Не было 1–3 3–6 6–9 Более 9	0 1 2 3 4
8	Анамнез: длительность запоров (лет) 0 1–5 5–10 10–20 Более 20	0 1 2 3 4
	Сумма:	

провести изначальную дифференцировку медленно-транзитных и проктогенных запоров.

В НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России также был разработан собственный опросник «Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки» (2003), позволяющий выявить и оценить в динамике проявления синдрома обструктивной дефекации, обусловленные различными причинами. Максимальная сумма в опроснике составляет 22 балла, что характеризует наиболее выраженные

нарушения эвакуаторной функции толстой кишки [15] (табл. 5).

В статье В.Ф. Беженарь и соавт. (2009), оценивающей эффективность применения системы Prolift™ у 134 пациентов при лечении пролапса тазовых органов, применялась шкала «Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки» совместно с PFDI-20 [16]. При этом в зависимости от количества баллов производится дифференцировка степени тяжести нарушений:

Таблица 5. Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки
Table 5. Colonic evacuation disorder scale

	Признак Sign	Характеристика Parameter	Баллы Score
1	Самостоятельный стул Normal defecation	- постоянно - all the time - временами - from time to time - не отмечается - never	0 1 2
2	Позывы на дефекацию Rectal reflex	- постоянно - all the time - временами - from time to time - не отмечается - never	0 1 2
3	Применение слабительных средств Use of laxatives	- не использует - never - временами - from time to time - постоянно - all the time - снижение эффекта - decreased effect	0 1 2 3
4	Использование очистительных клизм Use of evacuative enemas	- не использует - never - временами - from time to time - постоянно - all the time - снижение эффекта - decreased effect	0 1 2 3
5	Длительное натуживание при дефекации (> 25% от времени дефекации) Prolonged straining (> 25% of the defecation time)	- не отмечается - never - from time to time - временами - постоянно - all the time	0 1 2
6	Плотный/фрагментированный кал Hard/lump stool	- не отмечается - never - from time to time - временами - постоянно - all the time	0 1 2
7	Ощущение неполного опорожнения при дефекации Feeling of incomplete evacuation when defecating	- не отмечается - never - from time to time - временами - постоянно - all the time	0 1 2
8	Необходимость ручного пособия при дефекации Need for manual elimination of feces	- не отмечается - never - from time to time - временами - постоянно - all the time	0 1 2
9	Наличие и давность запоров Presence and duration of constipation disorders	- нет или до 1 года - absent or up to 1 year - 1–5 лет - 1–5 years - 5–10 лет - 5–10 years - 10–20 лет - 10–20 years - свыше 20 лет - over 20 years	0 1 2 3 4
	Сумма: In total:		

- от 1 до 4 баллов — незначительные нарушения дефекации;
- от 5 до 15 баллов — умеренно выраженные нарушения дефекации;
- 16 и более баллов — выраженные нарушения дефекации.

До оперативного вмешательства нарушения опорожнения прямой кишки отсутствовали у 15,7 % пациентов, незначительные нарушения опорожнения прямой кишки наблюдались у 25,4 % пациентов, а умеренно выраженные нарушения опорожнения прямой кишки — у 59 %. После операции, при максимальном периоде наблюдения 36 месяцев, у 83,5 % пациенток отсутствовали нарушения опорожнения прямой кишки, у 15 % пациентов наблюдались незначительные нарушения опорожнения прямой кишки, а у 1,5 % — умеренно выраженные нарушения опорожнения прямой кишки.

Ю.А. Шельгин и соавт. (2015) приводят результаты хирургического лечения ректоцеле путем пластики ректовагинальной перегородки биологическим имплантом [15]. Медиана прослеженности составила 36 месяцев, средний уровень баллов при оценке нарушений эвакуаторной функции прямой кишки до операции у пациентов составлял $10,6 \pm 4,0$, а после операции — $2,37 \pm 1,31$ ($p < 0,05$). Таким образом, данная шкала позволяет наглядно оценить субъективные показатели, характеризующие эвакуаторную функцию прямой кишки, и установить выраженность ее нарушений.

Оценивая литературные данные, посвященные лечению ректоцеле пластикой ректовагинальной перегородки синтетическими имплантами, нами установлено, что объективная оценка степени выраженности ректоцеле путем применения инструментальных методов диагностики применяется редко. Наиболее доступным методом диагностики ректоцеле, а также определения сопутствующих признаков синдрома опущения тазового дна является дефекография. По данным дефекографии в зависимости от глубины выпячивания передней стенки прямой кишки в сторону влагалища определяют 3 степени тяжести ректоцеле. При ректоцеле 1-й степени глубина выпячивания передней стенки прямой кишки находится в пределах 2 см, при ректоцеле 2-й степени глубина выпячивания передней стенки прямой кишки — 2–4 см, при ректоцеле 3-й степени глубина выпячивания превышает 4 см.

Так, в работе Ю.А. Шельгина и соавт. (2017), посвященной применению синтетических и биологических имплантов для укрепления ректовагинальной перегородки при коррекции ректоцеле, оценивался размер ректоцеле до и после

оперативного вмешательства. Средний размер ректоцеле у пациентов до имплантации полипропиленовой сетки (33 пациента) в ректовагинальную перегородку составлял 5,3 см (ректоцеле 3-й степени), через год после операции средний размер составил 3,3 см (ректоцеле 2-й степени), при этом различия по глубине ректоцеле были статистически значимыми ($p < 0,05$) [17]. В статье В.Ф. Беженарь и соавт. (2009) описываются результаты лечения пациентов с ректоцеле при помощи системы Prolift™ Total (пластика передней и задней стенок влагалища сетчатым имплантом) и Prolift™ Posterior (пластика задней стенки влагалища сетчатым имплантом). При этом производилась инструментальная оценка степени ректоцеле до и после операции путем выполнения дефекографии. До операции ректоцеле 2-й степени выявлено у 26 (41,9 %) больных, ректоцеле 3-й степени — у 36 (58,1 %) пациентов. Через 6 месяцев после оперативного вмешательства ректоцеле не определялось при дефекографии у 53 (85,5 %), ректоцеле 2-й степени диагностировано у 6 (9,7 %), а ректоцеле 3-й степени определялось у 3 (4,8 %) [18]. Таким образом, выполнение дефекографии позволяет объективно оценить глубину ректоцеле и произвести анатомическую оценку эффективности оперативного лечения.

Применение специфических опросников и шкал совместно с проведением инструментальных методов диагностики в виде дефекографии является желательным для комплексной оценки симптоматики нарушения опорожнения прямой кишки и качества жизни пациентов, а также определения сопутствующей патологии прямой кишки и других тазовых органов до операции и в послеоперационном периоде. Без использования опросников и шкал провести качественную оценку результатов лечения у пациентов с синдромом обструктивной дефекации не представляется возможным. В клинической практике НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России применяются следующие сочетания шкал: «Система балльной оценки нарушений эвакуаторной функции толстой кишки» (2003) и PFDI-20. По нашему мнению, данные шкалы при совместном применении позволяют комплексно оценить симптоматику у пациентов с ректоцеле и другими проявлениями синдрома опущения промежности до операции и провести оценку динамики симптомов в послеоперационном периоде, что наряду с дефекографией дает возможность всесторонне определить эффект от проведенного оперативного вмешательства.

Литература / References

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра, 2014:173–189. [Sheligin Yu.A., Blagodarniy L.A. Spravochnik po kolo-proktologii. Moscow, Litterra, 2014:173–189 (In Russ.)].
2. Song W., Kim T., Chung J., Cho W.J., Lee H.N., Lee Y.S., et al. Anatomical and Functional Outcomes of Prolift Transvaginal Mesh for Treatment of Pelvic Organ Prolapse. *Low Urin Tract Symptoms*. 2016;8(3):159–64. DOI: 10.1111/luts.12090
3. Nyssönen V., Santala M., Ala-Nissilä S., Bloigu R., Haarala M. Posterior Transvaginal Mesh without Concurrent Surgery: How Does It have an Effect on the Un-

- treated Vaginal Compartment? *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):66[71. DOI: 10.1159/000445742
4. Huang K., Huang L., Chu L., Chuang F., Wu M., Kung F. Evaluation of the single-incision Elevate system to treat pelvic organ prolapse: follow-up from 15 to 45 months. *Int Urogynecol J.* 2015;26(9):1341[6. DOI: 10.1007/s00192-015-2693-x
 5. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Использование системы POP-Q в оценке состояния пациенток до и после коррекции пролапса тазовых органов. *Медицина и образование в Сибири.* 2015; 5:27. [Loran O.B., Serygin A.V., Dovlatov Z.A. Use of POP-Q system for evaluation of patients' status before and after pelvic organs prolapse correction. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5:27 (In Russ.)].
 6. Безменко А.А., Берлев И.В. Опыт выполнения экстраперитонеальной реконструкции тазового дна системой «Prolift». *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2010;3(31):189–92. [Bezmenko A.A., Berlev I.V. Experience of pelvic floor extraperitoneal reconstruction by means of "Prolift" system. *Russian Military Medical Academy Gazette.* 2010;3(31):189–92 (In Russ.)].
 7. Azais H., Charles C., Delporte P., Debodinance P. Prolapse repair using the Elevate™ kit: prospective study on 70 patients. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1421–8. DOI: 10.1007/s00192-012-1673-7
 8. Gonocruz S.G., Hayashi T., Tokiwa S., Sawada Y., Okada Y., Yoshio Y. Transvaginal surgery using self-cut mesh for pelvic organ prolapse: 3-year clinical outcomes. *Int J Urol.* 2019;26(7):731–6. DOI: 10.1111/iju.13984
 9. Milani A., Hinoul P., Gauld J.M., Sikirica V., Drie D., Cosson M. Trocar-guided mesh repair of vaginal prolapse using partially absorbable mesh: 1 year outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):74.1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.036
 10. Гвоздев М.Ю., Тутикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Проллапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 3. 2016;18–9. [Gvozdev M.Yu., Tupikina N.V., Kasyan G.R., Pushkar D.Yu. Pelvic organs prolapse in urologist clinical practice. Methodical recommendations no 3. 2016;18–9 (In Russ.)].
 11. Khandwala S. Transvaginal mesh surgery for pelvic organ prolapse: one-year outcome analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2013;19(2):84–9. DOI: 10.1097/SPV.0b013e31827de6de
 12. Lukban J.C., Roovers J.P., Vandrie D.M., Erickson T., Zylstra S., Patel M.P., et al. Single-incision apical and posterior mesh repair: 1-year prospective outcomes. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1413–9. DOI: 10.1007/s00192-012-1692-4
 13. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Оценка эффективности оперативного лечения пролапса тазовых органов с помощью специальных опросников. *Медицина и образование в Сибири.* 2015;5:30. [Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Efficacy evaluation of pelvic organ prolapse surgical treatment by means of special questionnaires. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5:30 (In Russ.)].
 14. Царьков П.В., Сандриков В.А., Тулина И.А., Деринцов А.А., Бриндар Н.Г., Карташова О.В. и др. Эффективность хирургического лечения ректоцеле при синдроме обструктивной дефекации с помощью сетчатых имплантов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;8:25–33. [Tzarkov P.V., Sandrikov V.A., Tulina I.A., Derinov A.A., Brindar N.G., Kartashova O.V., et al. Efficacy of rectocele surgical treatment by means of mesh implants at obstructive defecation syndrome. *Surgery. Journal by N.I. Pirogov.* 2012;8:25–33 (In Russ.)].
 15. Шельгизин Ю.А., Бирюков О.М., Тумов А.Ю., Фоменко О.Ю., Мудров А.А. Существуют ли предикторы результатов хирургического лечения ректоцеле? *Колопроктология.* 2015;1(51):64–9. [Shelyigin Yu.A., Biryukov O.M., Titov A.Yu., Fomenko O.Y., Mudrov A.A. Are there any predictors of rectocele surgical treatment results? *Coloproctology.* 2015;1(51):64–9 (In Russ.)].
 16. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Богатырева Е.В. Эффективность применения системы «Prolift» при хирургическом лечении декомпенсированных форм пролапса тазовых органов у женщин. *Московский хирургический журнал.* 2009;4:5–16. [Bezhenar V.F., Aylamazyan E.K., Bogatyireva E.V. "Prolift" system use efficacy in surgery treatment of decompensated pelvic organs prolapse in women. *Moscow surgical journal.* 2009;4:5–16 (In Russ.)].
 17. Шельгизин Ю.А., Бирюков О.М., Тумов А.Ю., Мудров А.А., Задачин Г.В. Применение синтетических и биологических имплантатов для укрепления ректовагинальной перегородки при коррекции ректоцеле. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2017;176(4):51–4. [Shelyigin Yu.A., Biryukov O.M., Titov A.Yu., Mudrov A.A., Zadachin G.V. Use of synthetic and biological implants for recto-vaginal septum support at rectocele correction. *Surgical gazette by I.I. Grekov.* 2017;176(4):51–4 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-4-51-54
 18. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Недялкова Е.С., Айламазян Э.К. Использование рентгенологического исследования в оценке эффективности хирургического лечения больных с ректоцеле с помощью системы PROLIFT. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(5):20–1. [Bezhenar V.F., Bogatyireva E.V., Nedyalkova E.S., Aylamazyan E.K. Use of X-Ray examination for efficacy evaluation of patients with rectocele surgical treatment by means of PROFIT system. *Journal of obstetrics and women diseases.* 2009;58(5):20–1 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Лукьянов Антон Сергеевич* — аспирант, врач-колопроктолог отделения малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: lookmed@yandex.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

Титов Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: titov-gnck@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

Information about the authors

Anton S. Lukyanov* — Postgraduate Student, Physician (coloproctology), Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology. Contact information: lookmed@yandex.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

Aleksandr Yu. Titov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology. Contact information: titov-gnck@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

Бирюков Олег Михайлович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: birol2009@yandex.ru;
123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

Мудров Андрей Анатольевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».
Контактная информация: aa-mudrov@mail.ru;
123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

Костарев Иван Васильевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением малоинвазивной проктологии и тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».
Контактная информация: djovani_80@mail.ru;
123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

Oleg M. Biryukov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: birol2009@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

Andrey A. Mudrov — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: aa-mudrov@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

Ivan V. Kostarev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Minimally Invasive Proctology and Pelvic Surgery, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: djovani_80@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

Поступила: 20.01.2021 Принята: 24.05.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 20.01.2021 Accepted: 24.05.2021 Published: 15.07.2021



Абдоминальная боль у лиц молодого возраста

О.В. Гаус*, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, Т.И. Иванова, Д.В. Попелло

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель: изучить частоту абдоминальной боли у лиц молодого возраста и ассоциацию с характером питания и психологическим профилем личности для оптимизации здоровьесберегающих технологий.

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование 3634 студентов, обучающихся в Омском государственном медицинском университете по программам высшего и среднего профессионального образования, с использованием опросника GSRS, опросника программы CINDI ВОЗ для оценки характера питания и пищевых предпочтений, Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности посредством онлайн-форм. Респонденты, имеющие абдоминальную боль, были разделены на подгруппы в зависимости от выраженности боли в соответствии с баллами по шкале GSRS (слабая, умеренная и выраженная боль).

Результаты. Об абдоминальной боли сообщили 2300 (63,29 %) респондентов, из них 1243 (54,0 %) оценили свои симптомы как слабовыраженные, а 996 (43,3 %) и 61 (2,7 %) — как умеренно выраженные и выраженные. Жалобы на наличие абдоминальной боли чаще предъявляли женщины ($2I = 33,96, p < 0,001$), однако гендерная принадлежность не влияла на интенсивность боли. Абдоминальная боль сочеталась со вздутием и распираем животом (у 57,65 %), с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса (38,75 %), запором (30,54 %), диареей (28,40 %). Наличие и выраженность абдоминальной боли были характерны для лиц, которые большую часть среднего ежемесячного дохода тратят на покупку продуктов питания, а также связаны с повышенным употреблением чая и кофе, добавленного сахара, досаливанием приготовленной пищи, низким употреблением овощей и фруктов. Характерный тип личности при выраженной абдоминальной боли — гипотимный с проявлением депрессии, при умеренно выраженной — ипохондрический, при слабовыраженной — психастенический.

Выводы. Абдоминальная боль широко распространена у студентов медицинского вуза, преобладает среди лиц женского пола. взаимосвязана с характером питания, пищевыми привычками и психологическим профилем личности.

Ключевые слова: абдоминальная боль, факторы риска, молодежная среда, функциональные гастроинтестинальные расстройства, пищевые привычки, психологический профиль личности, фенотип, депрессия, ипохондрия, психастения

Информация о финансовой поддержке: грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук МК-1679.2020.7 (соглашение № 075-15-2020-138 от 17 марта 2020 года) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Иванова Т.И., Попелло Д.В. Абдоминальная боль у лиц молодого возраста. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-26-35>

Abdominal Pain in Young Adults

Olga V. Gaus*, Maria A. Livzan, Denis V. Turchaninov, Tatyana I. Ivanova, Daria V. Popello

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim. A study of abdominal pain incidence in young adults in relation to dietary habits and psychological profile for advancement of health-promoting technologies.

Materials and methods. An anonymous quiz survey covered 3,634 students enrolled at Omsk State Medical University in higher and secondary vocational education programmes via online use of the GSRS and WHO CINDI programme questionnaires to assess eating patterns and dietary preferences, as well as a brief multifactor personality inventory scale. Respondents with abdominal pain were divided into subcohorts by pain severity according to GSRS scores (mild, moderate or severe pain).

Results. Abdominal pain was reported by 2,300 (63.29%) respondents, of whom 1,243 (54.0%) rated symptoms as mild, 996 (43.3%) and 61 (2.7%) — as moderate to severe. Abdominal pain complaints were more frequent in women ($2I = 33.96, p < 0.001$), but gender had no effect on pain intensity. Pain associated with abdominal bloating and distention (57.65%), gastroesophageal reflux symptoms (38.75%), constipation (30.54%) or diarrhoea (28.4%). The presence and severity of abdominal pain was distinctive of individuals spending the most of average monthly income

on food purchase and those actively consuming tea, coffee, added sugar, extra salt in cooked food, while having low intake of fruit and vegetables. A typical personality in severe abdominal pain is hypothyroid depressive, hypochondriac in moderate and psychasthenic in mild pain.

Conclusion. Abdominal pain is common among medical students predominating in females, associates with the eating pattern, dietary habits and psychological profile.

Keywords: abdominal pain, risk factor, youth environment, functional gastrointestinal disorder, dietary habit, psychological profile, phenotype, depression, hypochondriasis, psychasthenia

Financial support: Grant MK-1679.2020.7 by the President of Russian Federation for state support of young Russian candidates of science, project "Development of preventive personalised management strategy in patients with irritable bowel syndrome" (Agreement 075-15-2020-138 of March 17, 2020).

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A., Turchaninov D.V., Ivanova T.I., Popello D.V. Abdominal Pain in Young Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-26-35>

Актуальность

Абдоминальная боль является одной из самых частых причин обращений за медицинской помощью как в плановом, так и в неотложном порядке [1–3]. Абдоминальная боль широко распространена во всем мире, но показатели ее варьируют между странами от 10 до 46 % в общей популяции [1–3].

Истинные масштабы частоты абдоминальной боли могут быть неизвестны, поскольку имеющиеся данные часто не учитывают лиц, которые не обращаются за медицинской помощью [2]. Согласно статистике Australian Institute of Health and Welfare, одной из двух наиболее частых причин обращения в отделения неотложной помощи служит именно абдоминальная боль [4]. Только трети пациентов с абдоминальной болью после проведения необходимых по стандарту диагностических процедур требуется госпитализация и назначение этиотропной лекарственной терапии, тогда как в подавляющем большинстве случаев достаточно лишь симптоматических средств и рекомендаций по коррекции образа жизни или диеты. Все это наводит на мысль о высокой частоте среди населения функциональных расстройств пищеварительного тракта [5].

Согласно Римским критериям IV пересмотра, абдоминальная боль характерна для таких широко распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), как функциональная диспепсия (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная абдоминальная боль, расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди [3, 5, 6]. При этом важно подчеркнуть, что нередко эти состояния могут сочетаться друг с другом или с какими-то органическими заболеваниями пищеварительного тракта у одного и того же человека, формируя так называемые синдромы «перекреста» [5]. Особую актуальность ФГИР придает тот факт, что они наиболее распространены среди лиц молодого трудоспособного возраста и, несмотря на относительно «доброкачественное» течение, приводят к значительному снижению работоспособности и качества жизни, а также негативно

влияют на межличностные отношения, эмоциональную сферу, социальную активность [5, 6].

Цель: изучить частоту абдоминальной боли у лиц молодого возраста и ассоциацию с характером питания и психологическим профилем личности для оптимизации здоровьесберегающих технологий.

Материалы и методы

Участие в исследовании было предложено всем обучающимся в Омском государственном медицинском университете по программам высшего образования (ВО) и среднего профессионального образования (СПО).

В исследовании приняли участие 3634 студента. Численность генеральной совокупности (студенты, обучающиеся по ВО и СПО в ОмГМУ) на момент анкетирования составила 6899, таким образом, величина выборки (3634) составила 52,67 %. Выборка являлась репрезентативной, не отличаясь от генеральной совокупности по полу, возрасту и основным медико-социальным характеристикам. 2379 (65,47 %) человек обучались по программам ВО в медицинском университете, 1255 (34,53 %) — по программам СПО в медицинском колледже. Средний возраст принявших участие в исследовании составил $20,34 \pm 3,68$ года. Среди респондентов 709 (19,51 %) лиц мужского и 2925 (80,49 %) женского пола. Низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) были у 623 респондентов (17,14 % опрошенных лиц), ИМТ в пределах нормальных значений — у 2474 (68,08 %). ИМТ, свидетельствующий об избыточной массе тела и ожирении, — у 537 (14,78 %) респондентов.

Все участники исследования последовательно заполняли посредством онлайн-форм следующие опросники: GSRS, опросник программы CINDI ВОЗ, Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (Мини-Мульт). Опрос проводился анонимно после получения информированного согласия на участие в исследовании.

Для оценки частоты гастроинтестинальных симптомов, в частности абдоминальной боли, использовали русскоязычную версию опросника

GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), апробированную Межнациональным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) в 1998 г. и доказавшую валидность и чувствительность. Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал: абдоминальная боль (1, 4 вопросы), гастроэзофагеальный рефлюкс (2, 3, 5 вопросы), диарея (11, 12, 14 вопросы), вздутие и распирание живота (6, 7, 8, 9 вопросы), запор (10, 13, 15 вопросы). Выраженность симптомов в каждом вопросе оценивалась в баллах от 1 до 7, где более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни (1 балл — симптом не беспокоил, 2 — почти не беспокоил, 3 — немного беспокоил, 4 — беспокоил умеренно, 5 — беспокоил значительно, 6 — беспокоил сильно, 7 — очень сильно).

Структура рациона, пищевые предпочтения и доступность различных продуктов питания среди анкетизируемых лиц оценивались по опроснику программы CINDI BO3, рекомендованному для проведения социологических исследований здоровья населения [8].

Психологический профиль личности составляли на основе результатов, полученных с помощью Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (Мини-Мульт), который представляет собой сокращенный вариант Миннесотского многоаспектного личностного опросника MMPI и содержит 71 вопрос, 11 шкал, из них 3 — оценочные. Первые 3 оценочные шкалы измеряют искренность испытуемого, степень достоверности результатов тестирования и величину коррекции, вносимую чрезмерной осторожностью обследуемого. Остальные 8 шкал являются базисными и оценивают свойства личности. СМЛП является адаптированным и стандартизированным вариантом психологического анкетного теста. Методика позволяет оценить уровень нервно-эмоциональной устойчивости, степень интеграции личностных свойств, уровень адаптации личности к социальному окружению. По результатам опросника составлялся профиль личности каждого испытуемого по следующим шкалам: ипохондрия (Hs), депрессия (D), истерия (Hy), психопатия (Pd), паранойяльность (Pa), психастения (Pt), шизоидность (Se), гипотония (Ma). Профиль личности составлялся с учетом значения шкал лжи (L), достоверности (F) и коррекции (K). Высокими оценками по всем шкалам, после построения профиля личности, принимались оценки, превышающие 70, низкими — менее 40.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Statistica 6.1 и возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних величин (M), медианы ($P50$),

определение 25 % ($P25$) и 75 % ($P75$) процентилей. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для сравнения независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (U), критерий Краскела — Уоллиса (H) и методы анализа таблиц сопряженности ($2I$ — информационная статистика Кульбака). Стандартные ошибки для процентов и вычисления доверительных интервалов представлены в виде ($P \pm 1,96 \cdot m$). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Респонденты, имеющие абдоминальную боль, составили группу 1, а прочие — группу 2. Для последующего анализа и выделения фенотипов абдоминальной боли основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от выраженности боли: лиц с суммарным количеством баллов по шкале от 1,5 до 2,5 включительно отнесли в подгруппу со слабой выраженностью абдоминальной боли (подгруппа 1a), от 3,0 до 5,5 включительно — в подгруппу с умеренной выраженностью абдоминальной боли (подгруппа 1b), от 6 до 7 включительно — в подгруппу с выраженной абдоминальной болью (подгруппа 1c).

Настоящее исследование представляет собой продолжение работы по изучению распространенности абдоминальной боли среди молодых лиц, опубликованной нами в 2019 г. [7]. Материалы, представленные в данной статье, существенно дополнены анализом опросника программы CINDI BO3 и Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (Мини-Мульт). Интересные новые ассоциации были получены благодаря разделению основной группы (лица с абдоминальной болью) на подгруппы в зависимости от ее выраженности.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов опросника GSRS показал высокую частоту гастроинтестинальных симптомов в среде студентов медицинского университета (рис. 1). О наличии абдоминальной боли сообщили 2300 (63,29 %) респондентов, из них 1243 (54,0 %) оценили свои симптомы как слабовыраженные, а 996 (43,3 %) и 61 (2,7 %) — как умеренно выраженные и выраженные соответственно.

У подавляющего числа лиц абдоминальная боль сочеталась с другими гастроинтестинальными симптомами: со вздутием и распиранием живота — у 2095 (57,65 %), с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса — у 1408 (38,75 %), с запором — у 1110 (30,54 %), с диареей — у 1032 (28,4 %) респондентов. По-видимому, эти данные подтверждают факт о высокой частоте сочетанных

функциональных расстройств пищеварительного тракта среди лиц молодого возраста [5, 6]. Кроме того, частота сочетанных гастроинтестинальных симптомов достоверно увеличивалась по мере нарастания выраженности болевого синдрома, достигая максимума в подгруппе 1с (табл. 1).

Наличие абдоминальной боли, связанной с изменением частоты и формы стула, может свидетельствовать о вероятном диагнозе СРК, который является одним из самых частых ФГИР [2, 5, 6]. В литературе имеются сведения о том, что распространенность СРК среди обучающихся вузов превышает таковую в общей популяции и может достигать 45 %, при этом в 27,0–82,6 % случаев СРК сочетается с ФД, в 15–38 % — с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [9, 10].

Жалобы на наличие абдоминальной боли чаще предъявляли девушки ($2I = 33,96$, $p < 0,001$), что согласуется с данными международных популяционных исследований [1, 11, 12]. В ряде работ гендерные различия в возникновении гастроинтестинальных симптомов связываются с женскими половыми гормонами, которые играют важную роль в модуляции реакции на стресс. Показано, что эстрогены стимулируют выработку кортикотропин-релизинг фактора в гипоталамусе и, как следствие, кортизола в коре надпочечников — основного гормона стресса. Кроме того, эстрогены способствуют усилению моторики кишечника, формированию висцеральной гиперчувствительности и повышению проницаемости слизистого интестинального барьера — основных механизмов формирования абдоминальной боли при ФГИР [13]. Напротив, андрогены блокируют стресс-индуцированное высвобождение адренкортикотропного гормона и кортизола, что снижает частоту возникновения хронических болевых расстройств у мужчин [11]. Различные реакции на болевые раздражители среди мужчин и женщин объясняются также структурно-функциональными особенностями строения мозга. Показано, что у женщин с СРК повышена активность лимбической системы и префронтальной коры — структур центральной

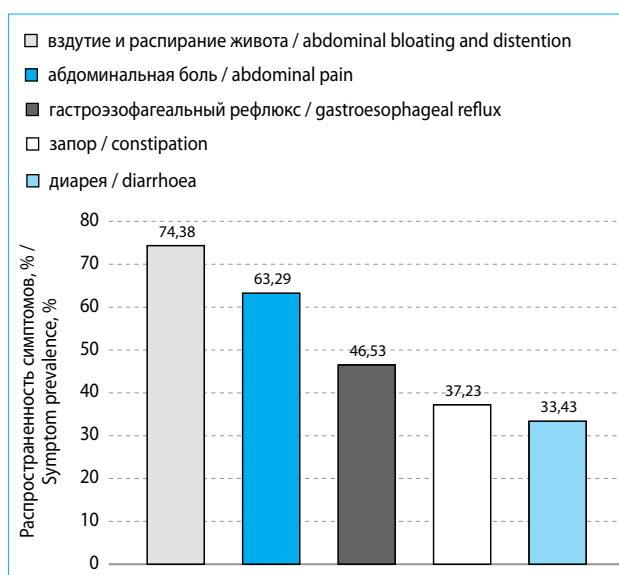


Рис. 1. Распространенность гастроинтестинальных симптомов у студентов медицинского университета

Fig. 1. Gastrointestinal symptom prevalence among medical university students

нервной системы, участвующих в эмоциональной обработке болевых ощущений и формирующих так называемый «матрикс боли» [11, 12]. Однако в нашем исследовании гендерная принадлежность не влияла на интенсивность болевого синдрома. Кроме того, не было выявлено достоверных различий по антропометрическим показателям ни между группами, ни между подгруппами.

Как мы уже сообщали ранее [7], абдоминальная боль чаще была распространена среди обучающихся по программам ВО ($2I = 24,45$, $p < 0,001$) по сравнению с СПО. Наличие абдоминальной боли не зависело от факультета или отделения, однако статистически значимые различия были получены в зависимости от курса обучения ($2I = 22,27$, $p < 0,001$). Максимальное число лиц с абдоминальной болью было среди обучающихся 2-го и 3-го курса, а минимальное — среди первокурсников,

Таблица 1. Статистическая значимость различий по частоте выявления сочетанных гастроинтестинальных симптомов в зависимости от выраженности абдоминальной боли

Table 1. Comparison significance in combined gastrointestinal symptom rate by abdominal pain severity

Показатель Parameter	Подгруппы 1a, 1b, 1c Subcohorts 1a, 1b, 1c			Статистическая значимость различий Comparison significance	
	P50	P50	P50	H	p
Вздутие и распирание живота Abdominal bloating and distention	1,75	2,75	4,00	424,21	0,0000
Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса Gastroesophageal reflux	1,33	1,67	3,33	297,04	0,0000
Диарея Diarrhoea	1,00	1,33	2,00	107,78	0,0000
Запор Constipation	1,00	1,33	2,00	117,13	0,0000

что, по нашему мнению, свидетельствует о формировании абдоминальной боли в первые годы обучения вследствие изменения привычного образа жизни после поступления в университет. После разделения лиц группы 1 на подгруппы мы получили новые данные: оказалось, что курс обучения влияет на выраженность абдоминальной боли ($2I = 12,81$, $p < 0,05$). Среди респондентов подгруппы 1с $51,9 \pm 9,6$ % составили студенты 3-го курса медицинского университета, который традиционно считается одним из самых сложных и напряженных в образовательной программе.

При обработке данных после разделения группы с абдоминальной болью на подгруппы в зависимости от выраженности боли удалось получить следующие результаты. Студенты с абдоминальной болью статистически значимо большую часть среднего ежемесячного дохода тратят на покупку продуктов питания ($U = 1567554,0$, $p = 0,0362$). Причем эти различия нарастают и при анализе по подгруппам: среди лиц подгруппы 1а расходы на питание составляют 40 %, в подгруппе 1b — 45 %, а в подгруппе 1с — уже 50 % ($H = 7,46$, $p = 0,024$). Разные уровни доходов, степень продовольственной обеспеченности рассматриваются в качестве одного из важных социально-экономических факторов формирования ФГИР [6, 14]. Показано, что стоимость недели рационального питания с высоким потреблением овощей и фруктов обходится дороже в среднем на 29 долларов, чем нерационального, и это создает объективные препятствия на пути к здоровому образу жизни [15].

Повышенное потребление кофе и чая более характерно для лиц основной группы ($U = 1544300,5$, $p = 0,0048$ и $U = 1538526,0$, $p = 0,0027$ соответственно) [7]. В проведенных ранее исследованиях подобная связь была объяснена частым сочетанием абдоминальной боли с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса. Было высказано предположение, что кофеин способствует спонтанной релаксации нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя заброс содержимого желудка в пищевод [16]. Количество выпитых чашек кофе статистически значимо отличалось между подгруппами 1а и 1b ($U = 25044$, $p = 0,021$), а также 1а и 1с ($U = 624030$, $p = 0,039$), тогда как различия между подгруппами 1b и 1с выявлены не были ($U = 33895,5$, $p = 0,055$). В подгруппе 1с $13,4 \pm 3,2$ % опрошенных выпивают 4 и более чашек кофе в день, при этом в подгруппе 1а и 1b таких студентов $2,5 \pm 0,5$ и $2,9 \pm 0,5$ % соответственно. Установлено также, что респонденты с выраженной абдоминальной болью достоверно больше употребляют добавленного сахара ($2I = 19,94$, $p < 0,05$). Так, $16,7 \pm 4,8$ % студентов в подгруппе 1с кладут 3 куса или чайных ложки сахара в чай и кофе, еще $13,4 \pm 4,1$ % — 4 и более. В сравнении в подгруппе 1а тех, кто добавляет 4 и более кусков или чайных ложек сахара в горячие напитки, всего лишь 3,9 ± 0,5 %, а в подгруппе 1b — $4,2 \pm 0,5$ %.

Студенты группы 1 чаще предпочитают добавлять молоко в кофе или чай ($2I = 11,36$, $p < 0,001$). При этом общее количество потребляемого молока и молочных продуктов снижается по мере нарастания выраженности абдоминальной боли ($2I = 16,55$, $p < 0,05$). Скорее всего, это связано с высокой распространенностью непереносимости лактозы среди респондентов, в результате чего данные продукты могут провоцировать появление боли. Так, $63,3 \pm 6,2$ % лиц в подгруппе 1с вообще не употребляют молоко и молочные продукты. Примечательно, что в той же подгруппе с выраженной абдоминальной болью респонденты, которые не исключили из рациона продукты, содержащие лактозу, чаще отдают предпочтение обезжиренному молоку и молочным продуктам ($2I = 20,34$, $p < 0,01$). Однако «обезжиренные продукты» давно выбыли из категории «здорового или диетического питания». Удаление жира путем сепарации приводит к ухудшению вкусовых и органолептических свойств продуктов, в результате чего производитель вынужден добавлять в них различные консерванты, ароматизаторы, усилители вкуса, которые нередко являются триггерами гастроинтестинальных симптомов [17].

Абдоминальная боль статистически значимо была связана с низким потреблением овощей и фруктов ($U = 1323404,0$, $p = 0,000$ и $U = 1479562,0$, $p = 0,000$ соответственно) [7]. Лица группы 1 в среднем употребляют $71,4$ [35,7; 178,6] г овощей и $142,9$ [53,6; 300,0] г фруктов в день, при рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения норме в 500 г [18, 19]. По мере увеличения интенсивности абдоминальной боли также снижается количество употребляемых свежих овощей ($H = 30,22$, $p = 0,000$), фруктов ($H = 11,61$, $p = 0,003$), а также общее количество овощей и фруктов вместе ($H = 16,37$, $p = 0,003$). Среднее потребление свежих овощей и фруктов среди лиц с абдоминальной болью в зависимости от ее выраженности представлено в таблице 2. Недостаток овощей и фруктов в рационе приводит к дефициту пищевой клетчатки, которая играет важную роль в поддержании физиологических процессов в организме. Клетчатка добавляет пище объем, тем самым уменьшает энергетическую ценность рациона, регулирует моторику пищеварительного тракта, а также способствует поддержанию уровня холестерина и глюкозы в крови [18]. Клетчатка не переваривается пищеварительными ферментами человека, при этом используется бактериями толстой кишки для синтеза метаболически активных короткоцепочечных жирных кислот, которые стимулируют репаративные процессы в слизистой оболочке пищеварительного тракта и снижают висцеральную гиперчувствительность — ключевой механизм формирования абдоминальной боли при ФГИР [5, 17, 20].

Лица группы 1 в большинстве случаев испытывают различное рода вкусовые пристрастия — к мучным продуктам ($2I = 13,47$, $p < 0,001$), жирной

Таблица 2. Ежедневное количество употребляемых свежих овощей и фруктов среди опрошенных лиц в зависимости от выраженности абдоминальной боли, P50 [P25; P75] г/сут

Table 2. Daily fresh fruits and vegetable intake in survey by abdominal pain severity, P50 [P25; P75] g/day

Показатель / Parameter	Подгруппа 1a / Subcohort 1a	Подгруппа 1b / Subcohort 1b	Подгруппа 1c / Subcohort 1c
Овощи Vegetables	89,3 [40,0; 225,0]	71,4 [35,7; 178,6]	66,7 [26,7; 142,9]
Фрукты Fruits	150,0 [63,8; 300,0]	107,1 [53,6; 300,0]	75,0 [35,7; 178,6]
Овощи + фрукты Vegetables and fruits	278,6 [127,1; 539,3]	214,3 [107,1; 498,8]	185,7 [84,9; 446,4]

($2I = 6,92$, $p < 0,001$), соленой ($2I = 41,09$, $p < 0,001$) или сладкой ($2I = 25,35$, $p < 0,001$) пище [7]. Многие лица с абдоминальной болью всегда досаливают приготовленную пищу, не пробуя ее ($2I = 18,85$, $p < 0,001$). Распространенность этой привычки возрастает в подгруппах по мере увеличения выраженности боли — от $2,7 \pm 0,4$ % в подгруппе 1a до $4,3 \pm 0,6$ и $11,5 \pm 4,1$ % в подгруппах 1b и 1c соответственно ($2I = 27,05$, $p < 0,001$).

Абдоминальная боль была ассоциирована с употреблением острой пищи ($2I = 7,76$, $p < 0,001$). Установлено, что данная связь опосредована действием алкалоида капсаицина, содержащегося в красном перце, на ванилоидные рецепторы эндогенной системы формирования боли TRPV1, которые расположены по ходу пищеварительного тракта [19]. Тем не менее пристрастие к острой пище не определяло выраженность абдоминальной боли у респондентов.

Частота приемов пищи не влияла на наличие абдоминальной боли ($U = 1588756,5$, $p = 0,2845$) [7], но определяла ее интенсивность ($2I = 50,76$, $p < 0,001$). Студенты со слабо и умеренно выраженной абдоминальной болью чаще питаются 3 раза в день — $44,2 \pm 1,4$ и $43,2 \pm 1,6$ % соответственно. В подгруппе с выраженной абдоминальной болью наибольшее число обучающихся ($38,3 \pm 6,3$ %) принимают пищу 2 раза в день, тогда как 3-разовое питание встречается лишь у $15,5 \pm 4,6$ %.

Респонденты группы 1 статистически значимо чаще сообщали о нехватке достаточного количества времени для полноценного приема пищи ($2I = 11,93$, $p < 0,001$), о частом переедании ($2I = 57,77$, $p < 0,001$), о невозможности питаться в одно и то же время ($2I = 57,77$, $p < 0,001$). Кроме того, студенты с абдоминальной болью в течение дня чаще питаются «на ходу», а не в столовой ($2I = 42,82$, $p < 0,001$). Об ограниченном времени на прием пищи сообщили $40,3 \pm 1,4$ % лиц подгруппы 1a, $50,4 \pm 1,6$ % — 1b и $62,3 \pm 6,2$ % — 1c ($2I = 14,29$, $p < 0,001$). Часто переедают $31,3 \pm 1,3$ % респондентов подгруппы 1a, $40,6 \pm 1,6$ % — 1b и $50,8 \pm 6,4$ % — 1c ($2I = 27,05$, $p < 0,001$).

Студенты группы 1 чаще недовольны количеством употребляемых за сутки продуктов ($U =$

$1366838,5$, $p = 0,0000$) и разнообразием своего рациона ($U = 1324235,5$, $p = 0,0000$) по сравнению со студентами, не предъявляющими жалобы на абдоминальную боль. Аналогичная тенденция сохранялась и при сравнении показателей в подгруппах. Так, среди лиц подгруппы 1a $7,9 \pm 0,7$ % считают, что они употребляют недостаточное количество пищи, в подгруппе 1b — уже $15,5 \pm 1,1$ %, а в подгруппе 1c — $24,6 \pm 5,5$ % ($2I = 44,33$, $p < 0,001$). Считают свой рацион однообразным $30,5 \pm 1,3$ % респондентов в подгруппе 1a, $42,9 \pm 1,5$ % в подгруппе 1b и $54,1 \pm 6,4$ % в подгруппе 1c ($2I = 13,90$, $p < 0,001$).

Если учесть доказанный факт негативного влияния гастроинтестинальных симптомов на качество жизни, не приходится удивляться, что лица с абдоминальной болью гораздо чаще пытаются изменить свои привычки в сторону здорового образа жизни: употреблять больше овощей ($2I = 4,35$, $p < 0,05$), сократить количество сахара ($2I = 4,58$, $p < 0,05$), придерживаться диеты для снижения веса ($2I = 17,49$, $p < 0,001$). Следует отметить, что $57,4 \pm 1,4$ % студентов группы 1 информацию о том, что такое «рациональное питание», берут из средств массовой информации, при этом респонденты с выраженной абдоминальной болью статистически значимо чаще обращаются за советами по питанию к родственникам ($2I = 7,87$, $p < 0,05$).

Анализ данных Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности показал, что у студентов медицинского университета имеют место различные психологические «находки», частота которых увеличивается среди лиц с абдоминальной болью. Статистически значимые различия между респондентами групп 1 и 2 были получены практически по всем базисным шкалам: ипохондрии ($U = 1172229,0$, $p = 0,000$), депрессии ($U = 1195186,5$, $p = 0,000$), истерии ($U = 1229875,0$, $p = 0,000$), паранойяльности ($U = 1323303,0$, $p = 0,000$), психастении ($U = 1347344,5$, $p = 0,000$), шизоидности ($U = 1441153,5$, $p = 0,000$) и гипотонии ($U = 1249213,5$, $p = 0,000$). Исключение составила лишь шкала психопатии, где достоверных межгрупповых различий не отмечалось ($U = 1623675,5$, $p = 0,737$). В проведенных ранее

исследованиях показано, что для лиц с абдоминальной болью, например при СРК, характерны проявления тревоги и депрессии, уровень которых обычно не достигает степени клинически выраженного тревожного или депрессивного расстройства [5, 6, 9]. При этом связь психоэмоционального фона и гастроинтестинальных симптомов является двунаправленной. В частности, «биопсихосоциальная модель» развития СРК, основы которой были заложены американским психиатром G. Engel еще в 1977 г., предполагает, что на возникновение заболевания наряду с генетикой, условиями окружающей среды и нарушениями физиологии кишки, важную роль играют психологические факторы [21]. В настоящее время связь психологического стресса с дебютом или обострением ФГИР не вызывает сомнения [5, 9]. Известно, что из-за специфики учебного процесса, высокого уровня учебных нагрузок и психоэмоционального напряжения студенты-медики более подвержены стрессу, чем обучающиеся других вузов [9]. С другой стороны, психологический профиль личности может влиять на формирование и выраженность гастроинтестинальных симптомов, а также определять поведение пациента. Как правило, лица с ФГИР высказывают много жалоб и обеспокоенность своим здоровьем, для них характерны частая обращаемость за медицинской помощью [5]. Специфическая тревога по поводу гастроинтестинальных проявлений,

описанная у больных с СРК, приводит к гипервигилансии, когда обычные ощущения со стороны пищеварительного тракта воспринимаются как неприятные, что в конечном счете приводит к формированию ощущения абдоминальной боли. Пациенты с выраженной абдоминальной болью начинают проявлять болезненный пессимизм, катастрофизацию, ощущение беспомощности и худшего исхода. Кроме того, хроническое и упорное течение ФГИР нередко приводит к развитию эмоционального дистресса, который по механизму обратной связи способствует закреплению и усилению симптомов [5, 6].

При нарастании выраженности абдоминальной боли растет частота психологических «находок» (рис. 2). Так, в подгруппе 1а число лиц без психологических феноменов составило $81,8 \pm 0,74\%$, в подгруппе 1b — уже $22,0 \pm 1,31\%$, а в подгруппе 1с — всего лишь $8,1 \pm 3,46\%$ ($2I = 1234,4$, $p < 0,001$). Детальный анализ показал, что усиление болевого синдрома ассоциировано с увеличением числа студентов с «выбытием» по шкале F — от $6,4 \pm 0,47\%$ при слабовыраженном синдроме до $40,3 \pm 6,23\%$ при выраженном ($2I = 101,0$, $p < 0,001$).

Выраженность абдоминальной боли влияет на общее число респондентов с психологическими «находками» (суммарно депрессии, ипохондрии, астении): в подгруппе 1а их $5,9 \pm 0,45\%$, в подгруппах 1b и 1с — $31,7 \pm 1,47$ и $25,8 \pm 5,56\%$ соответственно. Кроме того, по мере повышения интенсивности болевого синдрома растет число студентов с депрессией — от $1,5 \pm 0,23\%$ в подгруппе 1а до $25,8 \pm 5,56\%$ в подгруппе 1с. Ипохондрия характерна для лиц с умеренно выраженной абдоминальной болью ($10,2 \pm 0,96\%$). Психастения встречается одинаково часто как среди лиц со слабовыраженной абдоминальной болью, так и среди здоровых лиц, по-видимому, это фоновое состояние, которое связано с процессом обучения в медицинском вузе, а не с наличием гастроинтестинальных симптомов.

На основе полученных данных были составлены типичные фенотипы пациентов в зависимости от выраженности абдоминальной боли.

Фенотип пациента с выраженной абдоминальной болью

Питаются нерегулярно (1–2 раза в день), чаще сообщают об ограничении времени на прием пищи, отсутствии возможности для приема пищи в одно и то же время. Считают свое питание однообразным и недостаточным. При выборе продуктов питания ориентируются на возможности семейного бюджета. Употребляют много кофе (более 4 чашек в день). Любят добавлять большое количество сахара в чай и кофе (более 3 кусков или чайных ложек). Еще одной «вредной привычкой» является избыточное потребление соли. Чаще отмечается непереносимость лактозы, нередко полностью

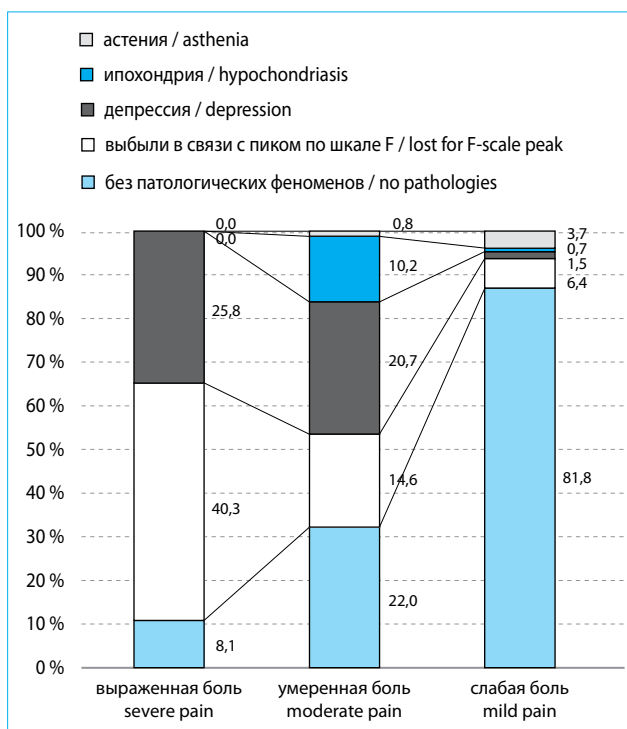


Рис. 2. Частота психологических феноменов среди лиц с абдоминальной болью в зависимости от выраженности симптома

Fig. 2. Psychological trait prevalence in abdominal pain persons by symptom severity

отказываются от употребления молока и молочных продуктов. Низкое потребление свежих овощей и фруктов (в среднем около 270 г в сутки). Испытывают выраженные вкусовые пристрастия к соленой, сладкой, жирной пище.

В данной подгруппе люди склонны к аггравации собственных проблем, излишней самокритичности. Тенденция к преувеличению существующих проблем, драматизации сложившихся обстоятельств и своего к ним отношения, стремление подчеркнуть дефекты своего характера. Признаки отсутствия гармонии и психологического комфорта. Сниженная работоспособность в связи с переутомлением или болезненным состоянием. Депрессивный фон настроения (пик по шкале D) как проявление болезненного состояния и гипотимного типа личности: таким людям свойственна чувствительность, сенситивность, склонность к тревогам. Они робки, застенчивы, не удовлетворены собой и своими возможностями. В делах они старательны, добросовестны, высокоморальны и обязательны, но они не способны принять какое-либо решение самостоятельно, без колебаний и неуверенности. Какая-либо работа или любая деятельность очень быстро их утомляет. Они не способны к продолжительному волевому усилию и при малейших затруднениях впадают в отчаяние. Окружающим такой человек представляется как пессимист, замкнутый, молчаливый, застенчивый, чрезмерно серьезный.

Фенотип пациента с умеренно выраженной абдоминальной болью

Также нарушен режим питания, как и у лиц с выраженной абдоминальной болью, однако частота приемов пищи в подавляющем большинстве случаев составляет 2–3 раза в день. При выборе продуктов питания ориентируются не только на возможности семейного бюджета, но и на качество продуктов питания. Также употребляют много кофе (в среднем 3–4 чашки в день). Реже полностью отказываются от молока и молочных продуктов, в среднем употребляют 1–2 порции в день (200–400 мл). Низкое потребление свежих овощей и фруктов (в среднем около 230 г в сутки). Вкусовые пристрастия не отличаются от таковых у лиц с выраженной абдоминальной болью.

Наиболее характерный тип личности — ипохондрический (пик по шкале Hs), также отмечается склонность к астеноневротическому типу личности. В данной подгруппе реже встречаются люди, преувеличивающие свои жалобы (14,6 %) и гипотимы (20,7 %), чем в подгруппе с выраженной абдоминальной болью. Для лиц этого типа забота о здоровье приобретает сверхценный характер, доминирует в системе личных ценностей. Склонность к социальной пассивности, подчиняемости. Медленная адаптация к профессиональным условиям деятельности, климатическим факторам и новому коллективу. Плохая переносимость смены обстановки.

Фенотип пациента со слабовыраженной абдоминальной болью

Режим питания ближе к рациональному, большинство лиц употребляют пищу 3 раза в день. При выборе продуктов питания чаще ориентируются на качество и пользу продукта, а уже потом — на возможности семейного бюджета. Среднее употребление кофе — 2 чашки в день, молока и молочных продуктов 2–3 порции в день (400–600 мл). Также потребление свежих овощей и фруктов не достигает рекомендованных для здорового питания — в среднем около 370 г в сутки. Вкусовые пристрастия аналогичные таковым у лиц с выраженной и умеренно выраженной абдоминальной болью, но менее акцентированы.

В данной подгруппе лица не склонны к усилению существующих жалоб (только 6,4 % с пиком по шкале F). Ярко выраженных психологических особенностей не выявлено, однако у 3,9 % выявлен психастенический симптомокомплекс, что свидетельствует о преобладании пассивно-страдательной позиции, неуверенности в себе и в стабильности ситуации. Лица данной подгруппы характеризуются высокой чувствительностью и подвластностью средовым воздействиям, повышенной чуткостью к опасности. Превалирует мотивация избегания неуспеха и зависимость от мнения большинства.

Выводы

1. Абдоминальная боль широко распространена у студентов медицинского вуза, чаще встречается у обучающихся по программам высшего образования и преобладает среди лиц женского пола.

2. Абдоминальная боль тесно взаимосвязана с характером питания, пищевыми привычками. Для лиц с абдоминальной болью характерны нерегулярный режим питания, недостаток свежих овощей и фруктов в рационе, большое потребление растворимого кофе, добавленного сахара и соли, непереносимость молочных продуктов. Большинство лиц с абдоминальной болью недовольны количеством потребляемой пищи и разнообразием своего питания, при этом отмечают, что во многом это связано с ограниченными возможностями их семейного бюджета.

3. Лицам с абдоминальной болью свойственны тенденция к преувеличению существующих проблем, драматизации сложившихся обстоятельств и своего отношения к ним, стремление подчеркнуть дефекты своего характера, отсутствие гармонии и психологического комфорта, сниженная работоспособность в связи с переутомлением или болезненным состоянием. Характерный тип личности при выраженной абдоминальной боли — гипотимный с проявлением депрессии, при умеренно выраженной — ипохондрический, при слабовыраженной — психастенический.

Литература / References

1. *Stachowska E., Maciejewska D., Ryterska K., Baszuk P., Skonieczna-Zydecka K., Czerwińska-Rogowska M., et al.* Abdominal Pain and Disturbed Bowel Movements are Frequent among Young People. A Population Based Study in Young Participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(4):379–83. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.pol
2. *Lakhoo K., Almaro C.V., Khalil C., Spiegel B.M.R.* Prevalence and Characteristics of Abdominal Pain in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1864–72.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.065
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Осипенко М.Ф. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2015;25(4):71–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavii Yu.A., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Osipenko M.F., et al.* Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(4):71–80 (In Russ.)].
4. Australian Institute of Health and Welfare. Emergency department care 2016–17: Australian hospital statistics. Health services series no. 80. Cat. no. HSE 194. Canberra: AIHW (2017). <https://www.aihw.gov.au/getmedia/981140ee-3957-4d47-9032-18ca89b519b0/aihw-hse-194.pdf.aspx?inline=true> (accessed January 2021).
5. *Drossman D.A.* Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
6. *Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т.* Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(1):4–11. [*Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T.* Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(1):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
7. *Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В.* Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10):12–7. [*Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V.* Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;1(10):12–7 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17
8. WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. Data book [Internet]. 2000. Accessed: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
9. *Rauf Q.S., Abdelaal A.M., Janjua Z.A., Alasmari H.A., Obad A.S., Alamodi A., Shareef M.A.* Irritable Bowel Syndrome: A Global Challenge Among Medical Students. *Cureus.* 2016;8(8):e721. DOI: 10.7759/cureus.721
10. *Choi Y.J., Kim N., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J.W., et al.* Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1553–61. DOI: 10.1111/jgh.13756
11. *Meleine M., Matricon J.* Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6725–43. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6725
12. *Kim Y.S., Kim N.* Sex-Gender Differences in Irritable Bowel Syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24(4):544–58. DOI: 10.5056/jnm18082
13. *Meerveld B.G., Johnson A.C.* Mechanisms of stress-induced visceral pain. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24:7–18. DOI: 10.5056/jnm171
14. *Tavakoly R., Motlagh A.D., Eshraghian M., Tavakoly R., Mirabdolhagh M.* Association Between Food Insecurity And Some Socio-Economic Factors And Functional Dyspepsia In Adult Women. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences.* 2014;8(2):219–23.
15. *Clark R.L., Famodu O.A., Barr M., Hagedorn R.L., Ruseski J., White J.A., Warner C.M., et al.* Monetary Cost of the MyPlate Diet in Young Adults: Higher Expenses Associated with Increased Fruit and Vegetable Consumption. *J Nutr Metab.* 2019;2019:2790963. DOI: 10.1155/2019/2790963
16. *Sethi S., Richter J.E.* Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(2):107–11. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000337
17. *Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В.* Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2017;3(13):49–55. [*Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V.* Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome. *Therapy.* 2017;3(13):49–55 (In Russ.)].
18. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Диета и кишечник. 2018. <https://www.worldgastroenterology.org/User-Files/file/guidelines/diet-and-the-gut-russian.pdf>
19. *Patcharatrakul T., Gonlachanvit S.* Chili Peppers, Curcumin, and Prebiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016;18:19. DOI: 10.1007/s11894-016-0494-02
20. *El-Salhy M., Hatlebakk G., Hausken T.* Diet in irritable bowel syndrome (IBS): interaction with gut microbiota and gut hormones. *Nutrients.* 2019;11:1824. DOI: 10.3390/nu11081824
21. *Engel G.* The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196:129–36.

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: e-mail: gaus_olga@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>
Scopus Author ID: 56598554900

Information about the authors

Olga V. Gaus* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Faculty Therapy and Professional Diseases, Omsk State Medical University.
Contact information: gaus_olga@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>,
Scopus Author ID: 56598554900

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: mlivzan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Scopus Author ID: 24341682600

Турчанинов Денис Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: omskgsen@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>

Scopus Author ID: 15052616900

Иванова Татьяна Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедрой психиатрии, клинической психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: tanysikiva@mail.ru

Попелло Дарья Владимировна — студентка 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: dvpopello@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-8146>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Head of the Chair of Faculty Therapy and Professional Diseases, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>,

Scopus Author ID: 24341682600

Denis V. Turchaninov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.

Contact information: omskgsen@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>,

Scopus Author ID: 15052616900

Tatyana I. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Psychiatry and Clinical Psychology, Omsk State Medical University.

Contact information: tanysikiva@mail.ru

Daria V. Popello — Graduate Student (4th year), Faculty of Medicine, Omsk State Medical University.

Contact information: dvpopello@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-8146>

Поступила: 02.03.2021 Принята: 15.04.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 02.03.2021 Accepted: 15.04.2021 Published: 15.07.2021



Клинико-морфологические проявления гастрита и цитокины сыворотки крови у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Т.В. Поливанова, Э.В. Каспаров, В.А. Вшивков*

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: изучить клинико-морфологические особенности и цитокиновый профиль при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка.

Материалы и методы. Проведено поперечное (кросс-секционное) исследование анкетным методом в регионах Сибири (Тыва, Эвенкия, Агинский Бурятский национальный округ, г. Красноярск). 3343 школьника 7–17 лет были опрошены о наличии гастроинтестинальных жалоб и анамнестических данных о раке желудка у родственников 1–2-й степени родства. 463 респондентам, имевшим жалобы, была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка. Диагностика гастрита проведена в соответствии с Сиднейской классификацией. Оценка уровня циркулирующих цитокинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) в сыворотке крови осуществлена методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. У школьников с гастритом при отягощенном семейном анамнезе по раку желудка отмечено увеличение частоты диспепсических жалоб, которые выявлены в 59,8 %, в сравнении с 40,8 % при отсутствии семейного отягощения ($p = 0,001$), а также жалобы на еженедельную изжогу — в 14,2 и 8,3 % случаев ($p = 0,019$) соответственно. При отягощенном анамнезе и отсутствии инфекции *H. pylori* при гистологическом исследовании наблюдалось увеличение IL-18, являющегося регулятором клеточного иммунного ответа. При гистологически верифицированном *H. pylori* различий в уровнях сывороточного IL-18 между группами в зависимости от наличия отягощенности семейного анамнеза по раку желудка не было выявлено.

Заключение. При гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка чаще отмечается диспепсия, представленная чаще постпрандиальным дистресс-синдромом, и ГЭРБ. Отмечены особенности цитокиновой регуляции при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка.

Ключевые слова: дети, гастрит, рак желудка, наследственная предрасположенность, *Helicobacter pylori*, цитокины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Клинико-морфологические проявления гастрита и цитокины сыворотки крови у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-36-42>

Clinical and Morphological Manifestations of Gastritis and Serum Cytokine Levels in Schoolchildren with Familial History of Gastric Cancer

Tamara V. Polivanova, Eduard V. Kasparov, Vitaly A. Vshivkov*

Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. A study of the clinical and morphological traits and cytokine profile of gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer.

Materials and methods. A cross-sectional questionnaire survey was conducted in Siberian regions (Tuva, Evenkiya, Aginskiy Buryat National District, Krasnoyarsk). A total of 3,343 schoolchildren aged 7–17 were surveyed for gastrointestinal complaints and history of gastric cancer in their 1st–2nd degree kindred. Oesophagogastroduodenoscopy (OGDS) with gastric mucosa biopsy were performed in 463 respondents with complaints. Gastritis was graded in the Sydney classification. Serum cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) were obtained in enzyme immunoassays (ELISA).

Results. Schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer revealed a higher 59.8% rate of dyspeptic complaints vs. 40.8% in negative history ($p = 0.001$), as well as complaints of weekly heartburn in 14.2 and 8.3% cases ($p = 0.019$), respectively. In positive history and negative *H. pylori* tests, the cell immune response regulator IL-18

was revealed elevated in histology. In histologically verified *H. pylori*, no cross-cohort differences were observed in serum IL-18 by positive familial history of gastric cancer.

Conclusion. Gastritis in schoolchildren with familial predisposition to gastric cancer more often associates with GERD and dyspepsia usually presented in postprandial distress syndrome. The cytokine regulation properties of gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer have been reported.

Keywords: children, gastritis, gastric cancer, familial predisposition, *Helicobacter pylori*, cytokines

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

For citation: Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. Clinical and Morphological Manifestations of Gastritis and Serum Cytokine Levels in Schoolchildren with Familial History of Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-36-42>

Проблема заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) актуальна в связи с широкой распространенностью, отсутствием динамики снижения заболеваний и утяжелением их течения [1–3]. Несмотря на то что патологические процессы в желудке и ДПК в детских популяциях характеризуются меньшей тяжестью, они представляют собой стартовую площадку для развития во взрослом возрасте таких заболеваний, как язвенная болезнь и рак желудка, морфологической основой которых является гастрит [3, 4]. Неблагоприятным периодом у детей, характеризующимся ростом заболеваний желудка, считается школьный [5]. Негативную роль играет семейная предрасположенность [1, 6, 7], особенно к таким заболеваниям, как рак желудка [8–11]. Генетической основой служит специфика нейрогуморальной регуляции и морфофункциональные особенности желудка [12]. В слизистой оболочке желудка происходит развитие атрофии и метаплазии, что сопряжено с особенностями прогрессирования гастрита [13]. В последние годы достаточно активно изучено участие в данном процессе цитокинов, регуляторная роль которых в воспалении многогранна: это межклеточные и межсистемные взаимодействия, дифференцировка и жизненный цикл клеток организма. Они могут выступать в качестве модуляторов клеточного и гуморального иммунитета и т.д. [14], регуляция которых осуществляется не только в очаге воспаления, но и на уровне всего организма. Развитие системной воспалительной реакции сопряжено с увеличением уровня цитокинов в крови для усиления иммунного ответа и активации системных эффектов с участием всего организма. Цитокиновым каскадом определяется тип иммунного ответа на повреждение (инфекцию), а также выраженность иммунного ответа [15, 16].

Таким образом, особенности течения гастрита и цитокиновая регуляция у лиц школьного возраста с предрасположенностью к раку желудка возможно рассматривать в качестве показателей/предикторов неблагоприятного течения заболевания с более высоким риском развития рака желудка.

Цель: изучить клинко-морфологические особенности и цитокиновый профиль у школьников с диагностированным гастритом и семейной предрасположенностью к раку желудка.

Материалы и методы

Исследование проводилось в регионах Сибири (Тыва, Эвенкия, Агинский Бурятский национальный округ, г. Красноярск) в два этапа. Первый этап включал поперечное скрининговое обследование со сбором гастроинтестинальных жалоб и анамнестических данных о наличии у родственников 1-й и 2-й степени родства рака желудка у 3343 школьников в возрасте 7–17 лет (1502 мальчика и 1841 девочка; младшие школьники (7–11 лет) — 1602 человека; старшие школьники (12–17 лет) — 1741).

На втором этапе проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта со взятием биопсии из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с последующей морфологической оценкой в группах школьников с гастроэнтерологическими жалобами. Всего инструментальное обследование с морфологическим подтверждением диагноза гастрита проведено 463 школьникам (172 мальчика и 291 девочка; младших школьников 7–11 лет — 107 человек; старших школьников 12–17 лет — 356). Критериями исключения детей из исследования являлись:

- возраст младше 7 или старше 17 лет;
- наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца;
- хронические заболевания других органов в стадии обострения;
- функциональная недостаточность органов и систем;
- наличие аллергических заболеваний;
- отсутствие морфологических признаков гастрита.

Диагностика синдрома диспепсии (СД) осуществлена в соответствии с Римскими критериями IV, которые включают комплекс таких симптомов, как боль или дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение. Клинически выделяли два варианта его течения: 1) синдром эпигастральной боли (СБЭ); 2) постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) [17, 18].

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей проведена в соответствии с международным педиатрическим консенсусом [19]. В качестве диагностического критерия

принимали наличие у школьников еженедельной изжоги. Под изжогой понимали чувство жжения в ретростеральной области.

Оценка наличия и выраженности воспалительного процесса при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка проведена по стандартной методике. Основой оценки степени активности гастрита служила интенсивность нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки слизистой оболочки желудка в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией. Наличие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) оценивали морфологическим методом после окраски гистологических препаратов по Гимзе [20, 21].

Для проведения процедуры иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых был взят образец крови объемом 5 мл. Его центрифугировали, отделяли сыворотку и хранили при температуре -20°C . Концентрацию цитокинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) в сыворотке крови определяли с помощью стандартных тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск).

В соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) все обследованные дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований, подписали добровольное информированное согласие на участие до их включения в исследование. Форма информированного согласия и план исследования были рассмотрены и одобрены этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск (протокол № 9 от 12 сентября 2016 г.).

Анализ статистической значимости различий признаков проводили с помощью программы Statistica 6.1. Анализ достоверности различий качественных признаков определяли с применением критерия χ^2 , а количественных признаков — с помощью критерия Манна — Уитни. Результаты исследования для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C_{25} — C_{75}). Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У школьников с гастритом при отягощенном семейном анамнезе по раку желудка отмечено увеличение частоты диспепсических жалоб (табл. 1), которые выявлены в 59,8 %, в сравнении с 40,8 % при отсутствии семейного отягощения ($p = 0,001$). При этом в группе исследуемых с отягощенным анамнезом было незначимое доминирование клинического варианта СБЭ: в 24,4 % случаев и в 19,5 % в группе сравнения ($p = 0,175$). Клинический вариант ППДС в структуре диспепсии преобладал и наблюдался достоверно чаще, чем у школьников без отягощения семейного анамнеза по раку желудка: в 35,4 и 21,3 % соответственно ($p = 0,001$).

Помимо этого, школьники с семейным неблагоприятием по раку желудка чаще имели жалобы на еженедельную изжогу (что мы расценивали как ГЭРБ): в 14,2 и 8,3 % случаев ($p = 0,019$) соответственно. Вероятно, рост ассоциации гастрита с функциональными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ГЭРБ обусловлен генетическими особенностями нейрогуморальной регуляции у этой категории пациентов.

Таблица 1. Частота синдрома диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 1. Dyspepsia syndrome and gastroesophageal reflux disease rates in schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer

Диспепсия и ГЭРБ Dyspepsia and GERD		Семейная предрасположенность к раку желудка (+) ($n = 127$) Positive familial history of gastric cancer (+) ($n = 127$)		Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) ($n = 3216$) No familial history of gastric cancer (–) ($n = 3216$)		p
		n	%	n	%	
СД DS		76	59,8	1313	40,8	0,001
Подтипы синдрома функциональной диспепсии (Functional Dyspepsia Syndrome subtypes)	СБЭ Epigastric pain syndrome	31	24,4	628	19,5	0,175
	ППДС Postprandial distress syndrome	45	35,4	685	21,3	0,001
ГЭРБ (еженедельная изжога) GERD (weekly heartburn)		18	14,2	266	8,3	0,019

В качестве характеристик прогрессирования гастрита признана роль активности воспалительного процесса, которая сопряжена с повышенным риском формирования атрофии слизистой оболочки, замещения функционирующих клеток на соединительную ткань. В детском возрасте атрофический гастрит встречается нечасто, поэтому в качестве одной из характеристик неблагоприятного течения гастрита у детей рассматривается его активность.

В результате анализа полученных данных среди обследованного контингента школьников с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка отклонений в выраженности воспалительного процесса как в антральном отделе, так и в теле желудка, в сравнении с детьми без предрасположенности, не выявлено. Гастрит 2–3-й степени активности в антральном отделе был выявлен у обследуемых с семейным отягощением и без таковых анамнестических сведений в 56,0 и в 52,7 % соответственно ($p = 0,751$). Показатели частоты высокоактивного гастрита в теле желудка в данных группах участников составили соответственно 23,8 и 29,1 % ($p = 0,602$).

Не было отмечено увеличения показателей активности гастрита у детей с семейным отягощением по раку желудка и ассоциацией гастрита с *H. pylori* инфекцией (табл. 2). Возможно, это следствие особенностей клеточного иммунного ответа. У детей без предрасположенности к раку желудка наличие *H. pylori* было сопряжено с выраженным усилением активности гастрита.

В целом особенности клинических проявлений при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка заключаются в увеличении диспепсических проявлений, коморбидности поражения пищевода в виде ГЭРБ. Основой развития данных заболеваний могут служить особенности нейрогуморальной регуляции, морфофункциональные особенности, проявляющиеся моторными нарушениями и изменением висцеральной чувствительности.

Цитокиновая система является одной из ведущих в осуществлении регуляции различных функций и процессов в организме. Изучение цитокинового профиля у школьников с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка значимых отличий не показало (табл. 3). Обращало внимание, что у этих детей имелась незначимая тенденция к увеличению показателей интерлейкина-18 (IL-18). Как известно, семейная предрасположенность реализуется под влиянием негативных факторов внешней среды, обладающих своим уровнем неблагоприятного воздействия на организм. В этом свете важны данные о цитокиновой регуляции *H. pylori*-ассоциированного гастрита у школьников с семейным анамнезом рака желудка, исходя из доказанной, общепризнанной патогенетической роли бактерии в прогрессировании гастрита в качестве онкогена 1-го класса [11]. Известно, что инфекция индуцирует продукцию ряда цитокинов. Наше исследование демонстрирует отсутствие значимых различий в цитокиновом профиле при *H. pylori*-ассоциированном

Таблица 2. Частота *H. pylori*-ассоциированного гастрита 2–3-й степени активности у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 2. Rate of *H. pylori*-associated grade 2–3 gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer

Отдел желудка Stomach portion	<i>H. pylori</i> (n)	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) Positive familial history of gastric cancer (+)		Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) Negative familial history of gastric cancer (–)		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Антральный отдел Antrum	1. <i>H. pylori</i> (+) (<i>n</i> * = 12; <i>n</i> ** = 259)	8	66,7	186	71,8	0,699
	2. <i>H. pylori</i> (–) (<i>n</i> * = 13; <i>n</i> ** = 179)	6	46,2	45	25,1	0,097
Тело Body	3. <i>H. pylori</i> (+) (<i>n</i> * = 8; <i>n</i> ** = 172)	2	25,0	65	37,8	0,464
	4. <i>H. pylori</i> (–) (<i>n</i> * = 13; <i>n</i> ** = 130)	3	23,1	23	17,7	0,631
<i>p</i>	1–2	0,302		0,001		
	3–4	0,919		0,001		

Примечание: *n** – число школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка, *n*** – число школьников без семейной предрасположенности к раку желудка.

Note: *n** – number of schoolchildren with familial history of gastric cancer, *n*** – number of schoolchildren without familial history of gastric cancer.

Таблица 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 3. Serum cytokine level in schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer

Цитокины Cytokines	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) (n = 14) Positive familial history of gastric cancer (+) (n = 14)			Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) (n = 165) No familial history of gastric cancer (–) (n = 165)			p
	Me	C ₂₅	C ₇₅	Me	C ₂₅	C ₇₅	
IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,317
IL-4	1,5	1,1	2,3	1,5	0,6	1,9	0,293
IL-8	20,9	5,8	68,7	13,8	0,1	83,7	0,333
IL-18	130,7	70,0	253,7	128,3	74,2	186,8	0,582
IL-1β	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,668
IFN-α	0,6	0,1	1,8	0,1	0,1	1,5	0,227
TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,467

Таблица 4. Уровень цитокинов в сыворотке крови при морфологически верифицированном *H. pylori* гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 4. Serum cytokine levels in *H. pylori*-associated gastritis in children with a family history of gastric cancer

<i>H. pylori</i>	Цитокины Cytokines	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) Positive familial history of gastric cancer (+)			Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) No familial history of gastric cancer (–)			p
		Me	C ₂₅	C ₇₅	Me	C ₂₅	C ₇₅	
<i>H. pylori</i> (+) (n* = 7; n** = 84)	1. IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,396
	2. IL-4	1,3	0,8	1,8	1,1	0,5	1,9	0,718
	3. IL-8	21,6	13,4	62,9	20,5	0,1	91,9	0,763
	4. IL-18	70,0	25,9	304,4	131,7	82,7	214,4	0,445
	5. IL-1β	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,424
	6. IF-α	0,5	0,1	0,7	0,1	0,1	1,5	0,624
	7. TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,681
<i>H. pylori</i> (–) (n* = 7; n** = 70)	8. IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,623
	9. IL-4	1,7	1,3	2,8	1,4	0,6	1,9	0,139
	10. IL-8	19,7	2,9	74,7	7,8	0,1	82,1	0,339
	11. IL-18	176,2	124,3	253,7	109,5	65,6	154,8	0,041
	12. IL-1β	0,1	0,1	4,6	0,1	0,1	0,1	0,317
	13. IF-α	1,5	0,1	1,9	0,1	0,1	1,3	0,082
	14. TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,748
p	1–8	1,0			0,972			
	2–9	0,310			0,489			
	3–10	1,0			0,449			
	4–11	0,286			0,123			
	5–12	0,383			0,345			
	6–13	0,318			0,921			
	7–14	1,0			0,701			

Примечание: n* — число школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка, n** — число школьников без семейной предрасположенности к раку желудка.

Note: n* — number of schoolchildren with familial history of gastric cancer, n** — number of schoolchildren without familial history of gastric cancer.

гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка (табл. 4) и участников без нее ($p = 0,445$).

У неинфицированных школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка уровень IL-18 в сыворотке крови был значимо выше, чем у детей без семейной предрасположенности ($p = 0,041$). Надо отметить, что IL-18 — это один из ключевых иммунорегуляторных цитокинов в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа посредством активации клеточного противоинфекционного и противоопухолевого иммунного ответа [22]. Системный уровень повышения IL-18, возможно, является результатом извращенного клеточного иммунного ответа у данной категории детей. Сложность взаимодействия цитокинов и их влияние на различные как физиологические, так и патологические процессы создают трудности в оценке и предсказании роли и значения динамики конкретного цитокина.

Заключение

Таким образом, при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку

желудка чаще отмечаются диспепсические проявления, присутствуют оба клинических варианта диспепсии и ГЭРБ. Учитывая функциональную природу диспепсии и особенности патогенеза ГЭРБ, результат можно объяснить особенностями нейрогуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта, имеющими генетическую основу. Однако выраженность воспалительного процесса при наличии предрасположенности к раку желудка не была очевидной. В пользу особенностей регуляции патологического процесса у школьников с семейным отягощенным анамнезом по раку желудка свидетельствуют и исследования цитокинового профиля: у детей с семейной предрасположенностью имеются особенности в цитокин-регулирующем звене клеточного иммунного ответа в слизистой желудка (локальный уровень), вероятно, это объясняет отсутствие у них усиления активности гастрита при *H. pylori* инвазии и чревато переходом цитокиновой регуляции клеточного иммунитета на системный уровень. Данная специфика течения гастрита у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка генетически обусловлена и может рассматриваться маркером неблагоприятного течения.

Литература / References

1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(3):9–12. [Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(3):9–12 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-9-12
2. Бораева Т.Т., Ремизов О.В. Динамика заболеваемости детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(21):12–6. [Borayeva T.T., Remizov O.V. Dynamics of morbidity in children with pathology of the upper digestive tract. Effective Pharmacotherapy. 2019;15(21):12–6 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-21-12-16
3. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11):4–15. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Zaprudnov A.M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):4–15 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Горгуун Ю.В., Калиаскарова К.С., Каримов М.М., Кононов А.В. и др. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств (Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г. Минск, Республика Беларусь). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(4):7–14. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun Yu.V., Kaliaskarova K.S., Karimov M.M., Kononov A.V., et al. Pathogenetic treatment of gastritis as a basis for the prevention of gastric cancer in the countries of the Commonwealth of Independent States: literature review and the resolution of a scientific symposium held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(4):7–14 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14
5. Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (1-я часть). Вопросы детской диетологии. 2015;13(4):46–51. [Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Buchkova T.N. Chronic gastritis and gastroduodenitis in preschool and school children (part 1). Pediatric nutrition. 2015;13(4):46–51. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24335971_87960030.pdf
6. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. Gastroenterology Nursing. 2019;42(5):451–4. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000478
7. Mehraban F.P., Alshahrani A., Yaghoobi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2019;25(30):4278–91. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4278
8. Shin C.M., Kim N., Yang H.J., Cho S., Lee H.S., Kim J.S., et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between Helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. J Clin Gastroenterol. 2010;44(2):e34–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a159c4
9. Safaee A., Moghimi-Dehkordi B., Fatemi S.R., Maserat E., Zali M.R. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(11):3117–20.
10. Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Hunt R.H. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23(13):2435–42. DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2435
11. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5
12. Лопатина В.В. Факторы риска в развитии язвенной болезни. Здоровье населения и среда обитания. 2011;12(225):16–8. [Lopatina V.V. Risk factors in the development of ulcer disease. Public Health and Life Environment. 2011;12(225):16–8 (In Russ.)].
13. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. World J Gastrointest Oncol. 2019;11(9):665–78. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i9.665

14. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. Экологическая физиология. 2008;5:31–5. [Makarova V.I., Makarov A.I. The role of cytokines in the implementation of the inflammatory response. *Ekologicheskaya fiziologiya*. 2008;5:31–5 (In Russ.)].
15. Mateen S., Zafar A., Moin S., Khan A.Q., Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2016;455:161–71. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.010
16. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975–91. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
17. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
18. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):100–11. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):100–11 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111
19. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S., et al. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1278–95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129
20. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*. 1997;2(1):17–24.
21. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
22. Li Z., Yu X., Werner J., Bazhin A.V., D'Haese J.G. The role of interleukin-18 in pancreatitis and pancreatic cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;50:1–12. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.11.001

Сведения об авторах

Поливанова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: tamara-polivanova@yandex.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: imprn@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Вшивков Виталий Алексеевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: vitali1983@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Information about the authors

Tamara V. Polivanova — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: tamara-polivanova@yandex.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Eduard V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: imprn@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

Vitaly A. Vshivkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: vitali1983@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Поступила: 28.03.2021 Принята: 24.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 28.03.2021 Accepted: 24.06.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %

О.Ю. Зольникова*, Р.В. Масленников, В.Т. Ивашкин, Н.Л. Джахая, О.Ю. Киселева, Н.Д. Поцхверашвили, С.А. Шорохова

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

Цель исследования: оценить эффективность стероидной терапии у пациентов с SARS-CoV-2 в возрасте старше 50 лет с поражением легких более 50 % (3–4-й степени).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 158 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в апреле — июне 2020 г. Критерии включения: возраст старше 50 лет, компьютерная томография грудной клетки (КТ) при COVID-19-ассоциированной пневмонии, уровень С-реактивного белка (СРБ) более 50 мг/л, антикоагулянтная терапия, отсутствие противопоказаний к применению стероидов, отсутствие биологической терапии. Пациенты 1-й группы ($n = 96$) получали дексаметазон 4–12 мг/сут. Группа 2 ($n = 62$) получала стандартную терапию без дексаметазона.

Результаты исследования. Терапия дексаметазоном была связана со значительным улучшением показателей КТ пневмонии, ассоциированной с COVID-19 ($p = 0,001$), снижением уровня фибриногена ($p = 0,001$) и тенденцией к снижению СРБ к 8–10-му дню, снижению необходимости терапии кислородом, в том числе искусственной вентиляции легких ($p = 0,001$). Смертность в 1-й группе составила 19,8 %, во 2-й — 75,8 % ($p = 0,001$).

Выводы. Терапия дексаметазоном 4–12 мг/день у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 старше 50 лет с изменениями КТ 3–4-й степени, получающих НМГ с первых дней госпитализации, значительно улучшила показатели КТ и снизила уровень смертности.

Ключевые слова: COVID-19, дексаметазон, компьютерная томография, пневмония

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Ивашкин В.Т., Джахая Н.Л., Киселева О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Шорохова С.А. Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50>

Dexamethasone in Treatment of Comorbid SARS-CoV-2 Patients Aged over 50 Years with Lung Injury over 50 %

Oxana Yu. Zolnikova*, Roman V. Maslennikov, Vladimir T. Ivashkin, Natiya L. Dzhakhaya, Olga Yu. Kiseleva, Nino D. Potskhverashvili, Serafima A. Shorokhova

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

Aim. An efficacy assessment of steroid therapy in SARS-CoV-2 patients aged over 50 years with lung damage over 50 % (grade 3–4).

Materials and methods. A retrospective study of 158 SARS-CoV-2 patients hospitalised in April–June 2020 was conducted under the inclusion criteria: age over 50 years, chest computed tomography (CT) for COVID-19-associated pneumonia, C-reactive protein (CRP) >50 mg/L, anticoagulant therapy, no contraindications to steroids, no biologic therapy. Cohort 1 patients ($n = 96$) received dexamethasone 4–12 mg/day, cohort 2 ($n = 62$) — a standard non-dexamethasone therapy.

Results. Dexamethasone treatment associated with a significant alleviation of COVID-19-associated pneumonia in CT score ($p = 0.001$), reduced fibrinogen ($p = 0.001$), a trend to CRP reduction by day 8–10 and lower demand for oxygen therapy, including ventilatory support ($p = 0.001$). Mortality rate was 19.8 and 75.8 % in cohorts 1 and 2, respectively ($p = 0.001$).

Conclusion. Dexamethasone therapy 4–12 mg/day in SARS-CoV-2 patients aged 50+ years with grade 3–4 CT changes receiving LMWH from start of hospitalisation significantly improved CT scores and reduced mortality.

Keywords: COVID-19, dexamethasone, computed tomography, pneumonia

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Ivashkin V.T., Dzhakhaya N.L., Kiseleva O.Yu., Potshverashvili N.D., Shorokhova S.A. Dexamethasone in Treatment of Comorbid SARS-CoV-2 Patients Aged over 50 Years with Lung Injury over 50 %. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50>

Новый коронавирус, идентифицированный как SARS-CoV-2, может вызывать потенциально опасное заболевание с высоким риском неблагоприятного исхода. На сегодняшний день эксперты склоняются к тому, что прогноз и тяжесть течения коронавирусной инфекции определяются не столько выраженностью виремии, сколько особенностями иммунных реакций организма и связанными с ними органными повреждениями, цитокиновым штормом и тромбообразованием [1–4]. С целью лечения чрезмерной цитокиновой реакции обсуждается необходимость проведения иммуносупрессивной терапии [3–5]. В условиях нынешней пандемии во всем мире ведутся дискуссии об использовании кортикостероидов при COVID-19. На сегодняшний день опубликован метаанализ, проведенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в котором представлены данные семи РКИ по применению кортикостероидов для лечения пациентов с COVID-19 [6]. Анализ включал в общей сложности 7184 пациентов, в том числе 6425 пациентов из исследования RECOVERY [7]. Обобщение данных свидетельствует о том, что системные кортикостероиды по сравнению с обычным лечением или плацебо, снижают 28-дневную смертность у пациентов с критическим (относительный риск [ОР] 0,80, 95 % ДИ 0,70–0,91) и тяжелым (ОР 0,80, 95 % ДИ 0,70–0,92) течением заболевания. Системные кортикостероиды уменьшают потребность в инвазивной механической вентиляции легких (ОР 0,74, 95 % ДИ 0,59–0,93). В случае нетяжелой COVID-19 инфекции назначение системных кортикостероидов может повышать риск смерти (ОР 1,22, 95 % ДИ 0,93–1,61). Снижение смертности в группе пациентов, принимающих кортикостероиды, было подтверждено и систематическим обзором J. van Raassen, объединившим 44 РКИ с участием 20 197 пациентов и показавшим значительное уменьшение летальных исходов на фоне терапии кортикостероидами (ОР 0,72, 95 % ДИ 0,57–0,87) в сравнении с пациентами без стероидотерапии [8].

Результаты этих метаанализов привели к внесению поправок в руководства по лечению COVID-19. ВОЗ 2 сентября 2020 года выпустила временное руководство по использованию дексаметазона и других кортикостероидов в терапии COVID-19 [6]. Согласно документу назначение кортикостероидов обосновано для лечения пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 и не рекомендуется в случае нетяжелой формы заболевания. Вместе с тем в литературе опубликованы еще два метаанализа, где не подтверждена разница в смертности и потребности в искусственной вентиляции легких при терапии кортикостероидами COVID-19 пациентов [9, 10]. Противоречивые результаты исследований диктуют необходимость проведения

дополнительных РКИ для определения клинических характеристик пациентов, которым может принести пользу назначение кортикостероидов.

Наряду с иммуносупрессивной терапией лечение пациентов с коронавирусной инфекцией требует обязательного введения низкомолекулярного гепарина (НМГ), эффект которого направлен на предотвращение развития тромботических осложнений, а также оказывает противовоспалительное действие [11, 12].

Цель исследования: изучить эффективность применения кортикостероидов в лечении коморбидных COVID-19 пациентов старше 50 лет, с поражением легких более 50 % (3–4 ст.).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ электронных медицинских карт 205 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Инфицирование SARS-CoV-2 подтверждено положительным результатом на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Все пациенты, подписав информированное согласие, проходили лечение в отделении интенсивной терапии клиники Сеченовского Университета в период с 06.04.2020 по 05.06.2020. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 50 лет;
- наличие изменений на компьютерной томографии (КТ) легких на момент поступления более 50 % поражения легких (3–4 ст.);
- наличие одного или нескольких сопутствующих заболеваний;
- наличие данных повторной КТ через 8–10 дней с момента поступления;
- терапия антикоагулянтами (НМГ);
- уровень С-реактивного белка более 50 мг/л.

Критерий исключения: прием дексаметазона в течение 6 мес., предшествующих госпитализации.

Из общего числа пациентов не соответствовали критериям включения 97 пациентов: возраст менее 60 лет ($n = 19$), отсутствие изменений на КТ 3–4-й стадии на момент поступления ($n = 9$), не получали НМГ ($n = 41$), нет данных повторной КТ ($n = 16$), уровень СРБ менее 50 мг/л ($n = 18$), умершие до 11 суток нахождения в стационаре ($n = 35$). Назначение дексаметазона не с начала госпитализации ($n = 4$), биологическая терапия ($n = 3$). Никто из пациентов не принимал дексаметазон до поступления в клинику. Таким образом, в итоговый анализ вошли 158 пациентов.

Разделение на группы проводилось по приему дексаметазона: в группу 1 включены 96 пациентов, получавших дексаметазон, в группу 2

(контроль) — 62 пациента, не получавших дексаметазон. С момента госпитализации пациенты в обеих группах получали терапию НМГ (эноксапарин натрия) в суточной дозе 0,8–1,6 мл; пациенты в группе 1 дополнительно получали дексаметазон в дозе 4–12 мг/сут в течение 8–10 дней с момента поступления. Никому из пациентов не была назначена биологическая терапия.

На момент поступления оценивали демографические данные (пол, возраст); наличие сопутствующих заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), злокачественных опухолей; а также день поступления в стационар от момента появления лихорадки, температуру тела, сатурацию крови кислородом SpO_2 (%).

В динамике проанализированы данные КТ легких (процент поражения), лабораторные параметры (гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), международное нормализованное отношение (МНО)).

Для оценки эффективности лечения сравнивали лабораторно-инструментальные данные при поступлении с данными на 8–10-й день лечения (окончание приема дексаметазона в группе 1); также изучена госпитальная летальность и потребность в искусственной вентиляции легких.

Статистическая обработка данных

Результаты переменных, соответствовавших нормальному распределению, представлены как среднее со стандартным отклонением, в остальных случаях — как медиана (Me) и интерквартильный размах (ИКР, значения 25–75-го перцентилей) или в процентах. Для проверки статистических гипотез применялся U -критерий Манна — Уитни, t -критерий Стьюдента, точный тест Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критерием значимости было принято значение $p < 0,05$. Статистические расчеты проведены с использованием программы для ЭВМ Statistica 10.

Результаты исследования

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. На момент поступления температура тела, концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов; концентрация фибриногена и СРБ, показатель МНО и процент поражения легких по КТ были сопоставимы в группах. Пациенты первой группы госпитализированы в более поздние сроки от момента появления лихорадки. У пациентов второй группы отмечено снижение сатурации (SpO_2) и тенденция к более высокому значению НЛИ (табл. 1).

По наличию сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, СД, наличию злокачественных новообразований группы не различались (табл. 2). Антибиотики назначены всем пациентам, по частоте необходимости получения 3 и более антибиотиков группы не имели различий ($p = 0,004$). Потребность в кислородотерапии была более частой во второй группе ($p = 0,007$). 44 (70,9 %) пациента второй группы были переведены на искусственную вентиляцию легких, в то время как в первой группе всего 21 пациент (21,8 %) (ОШ (отношение шансов) 3,4 (95 % ДИ 2,2–5,4), $p = 0,001$).

Динамика основных лабораторных показателей в ходе лечения для обеих групп представлена в таблице 3. К 8–10-му дню госпитализации в группе, получавшей дексаметазон, отмечено статистически значимое уменьшение объема поражения легочной ткани по КТ ($p = 0,001$), уровня фибриногена ($p = 0,001$) и выраженная тенденция к снижению СРБ, что не наблюдалось во второй группе. У всех пациентов отмечено увеличение нейтрофилов, НЛИ и тромбоцитов (табл. 3).

В ходе терапии дексаметазоном развития нежелательных явлений у пациентов не отмечено.

Госпитальная летальность в группе 1 составила 19,8 %, в группе 2 — 75,8 % ($p = 0,001$). Возраст умерших пациентов в группе 1 составил $71,4 \pm 10,1$ года, в группе — $266,8 \pm 12,4$ года (ОШ 4,3 (95 % ДИ 2,6–7,1), $p = 0,001$) (табл. 4).

Обсуждение

Применение кортикостероидов у пациентов с коронавирусной инфекцией длительное время оставалось спорным и неопределенным. Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, стала мощным стимулом для клинических исследований, направленных на определение показаний применения кортикостероидов.

Рекомендации по использованию кортикостероидов при COVID-19 в значительной степени основаны на данных исследования RECOVERY, проведенного в Великобритании с участием 6425 человек. Авторы показали, что низкие дозы дексаметазона (6 мг в течение 10 дней), назначенные 2104 больным, существенно снижали смертность у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке. Снижение летального исхода на 35 % подтверждено у больных, находящихся на ИВЛ ($p = 0,0003$), и на 20 % у пациентов, нуждающихся только в кислородотерапии ($p = 0,0021$), в сравнении с группой, не получавшей кортикостероиды ($n = 4321$). Наряду с этим значимого эффекта кортикостероидов у пациентов, которым не требовалась респираторное вмешательство ($p = 0,14$), не обнаружено [7]. Таким образом очевидно, что патофизиологические изменения, развивающиеся в гипервоспалительной стадии COVID-19, позволяют глюкокортикостероидам реализовывать

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп при поступлении в клинику

Table 1. The main clinical criteria of the hospitalized patients from the studied groups at admission

Характеристика Characteristic	Группа 1, n = 96 Group 1, n = 96	Группа 2, n = 62 Group 2, n = 62	p
Возраст (годы) Age, years	61,7 ± 12,1	64,8 ± 13,7	0,22
Мужчины / Женщины Male / Female	53/43	36/26	0,72
День заболевания Disease period (days)	6,5 [4; 9]	4,5 [2; 7]	0,01
Температура тела, °C Body temperature, °C	37,6 [37,2; 38,1]	37,4 [36,8; 37,9]	0,14
Сатурация, SpO ₂ , % Saturation, SpO ₂ , %	94 [90; 95]	92 [84; 95]	0,01
КТ, % поражения Lung involvement, CT %	60,0 [50,0; 75,0]	70,3 [50,0; 75,0]	0,07
Результаты лабораторных анализов Laboratory characteristics			
Гемоглобин Hemoglobin, g/L	121,5 ± 27,4	125,0 ± 22,2	0,63
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /L	204,5 ± 93,1	209,3 ± 112,5	0,72
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л WBC, ×10 ⁹ /L	6,7 ± 4,3	7,1 ± 4,5	0,64
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л Neutrophils, ×10 ⁹ /L	4,8 ± 3,0	5,3 ± 3,7	0,63
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л Lymphocytes, ×10 ⁹ /L	1,2 ± 1,7	0,9 ± 0,4	0,31
НЛИ NLR	3,7 [2,5; 6,6]	5,1 [2,9; 8,8]	0,057
МНО INR	1,1 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,41
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,0 [4,6; 8,3]	6,4 [5,5; 8,1]	0,45
СРБ, мг/л CRP, g/L	95,0 [47,7; 157,0]	117,0 [76,0; 162,0]	0,07

Таблица 2. Доля сопутствующих заболеваний и проводимая терапия в изучаемых группах пациентов

Table 2. The proportion of comorbidities and ongoing therapy in the studied patient groups

Сравниваемые признаки Key features	Группа 1, n = 96 Group 1, n = 96	Группа 2, n = 62 Group 2, n = 62	p
Коморбидные состояния Comorbid conditions			
Ожирение Obesity	20 (20,8 %)	15 (24,2 %)	0,62
Гипертензия Arterial hypertension	61 (63,5 %)	46 (74,2 %)	0,16
Диабет Diabetes mellitus	27 (28,1 %)	23 (37,1 %)	0,23
ХОБЛ Chronic obstructive pulmonary disease	5 (5,2 %)	5 (8,1 %)	0,47
ИБС Ischemic heart disease	39 (40,6 %)	30 (48,4 %)	0,33
CR Malignant tumors	7 (7,3 %)	6 (9,7 %)	0,59

Продолжение таблицы 2

Сравниваемые признаки Key features	Группа 1, $n = 96$ Group 1, $n = 96$	Группа 2, $n = 62$ Group 2, $n = 62$	p
Терапия Therapy			
Антибиотики 3 и более Antibiotic administration ≥ 3	94 (97,9 %)	60 (96,8 %)	0,94
НМГ Low molecular weight heparin	96 (100 %)	62 (100 %)	1
Кислородотерапия Oxygen therapy	74 (77 %)	58 (93,5 %)	0,007

Таблица 3. Динамика параметров в изученных группах на 8–10-й день лечения

Table 3. The parameters dynamics in the studied groups by the 8–10th days of a treatment

Характеристика Characteristic	Исходно Baseline	8–10-й день Day 8–10	p
Группа 1, $n = 96$ Group 1, $n = 96$			
КТ, % поражения Lung involvement, CT %	60,0 [50,0; 75,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	6,7 $\pm$ 4,3	9,5 $\pm$ 6,5	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	4,8 $\pm$ 3,0	7,5 $\pm$ 5,1	0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	1,2 $\pm$ 1,7	1,5 $\pm$ 2,5	0,09
Нейтрофилы/Лимфоциты NLR	3,7 [2,5; 6,6]	5,0 [3,0; 11,9]	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	204,5 $\pm$ 93,1	300,4 $\pm$ 122,3	0,001
МНО INR	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,64
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,0 [4,6; 8,3]	4,3 [3,1; 5,9]	0,001
СРБ, мг/л CRP, g/L	95,0 [47,7; 157,0]	23,5 [4,0; 72,0]	0,09
Группа 2, $n = 62$ Group 2, $n = 62$			
КТ, % поражения Lung involvement, CT %	70,3 [50,0; 75,0]	70, 0 [50,0; 75,0]	0,75
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	7,1 $\pm$ 4,5	9,3 $\pm$ 4,9	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	5,3 $\pm$ 3,7	7,6 $\pm$ 4,4	0,000
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0,9 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,8	0,48
Нейтрофилы/Лимфоциты NLR	5,1 [2,9; 8,9]	8,4 [3,9; 16,2]	0,006
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	209,3 $\pm$ 112,5	279,3 $\pm$ 173,9	0,001
МНО INR	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	0,12
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,4 [5,5; 8,1]	6,9 [4,4; 8,3]	0,38
СРБ, мг/л CRP, g/L	117,0 [76,0; 162,0]	130,0 [67,5; 222,2]	0,27

Таблица 4. Сравнение летальности в исследуемых группах

Table 4. A mortality level compare for both groups

	Группа 1, n = 96 Group 1, n = 96	Группа 2, n = 62 Group 2, n = 62	p
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	19 (19,8 %)	47 (75,8 %)	0,001
	Возраст 71,4 ± 10,1 Age 71,4 ± 10,1	Возраст 66,8 ± 12,4 Age 66,8 ± 12,4	0,001

их иммуномодулирующие эффекты наиболее убедительно.

В ранее опубликованном нами исследовании показан положительный эффект кортикостероидов при лечении пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией [13]. Одним из критериев анализа было назначение НМГ всем пациентам, что позволило нивелировать различия в терапии и с большей вероятностью обсуждать именно эффект кортикостероидов. Этот критерий мы сохранили и в настоящем исследовании, поставив своей целью определить эффективность применения дексаметазона в лечении коморбидных COVID-19 пациентов старше 50 лет с тяжелым течением заболевания и поражением легких более 50 %.

В рамках данного исследования средний возраст пациентов составил более 60 лет, что, согласно рекомендациям ВОЗ, считается наиболее уязвимой возрастной группой [1], чаще имеющей критическое течение заболевания с неблагоприятным (фатальным) исходом. Нами показано, что у коморбидных пациентов с большим объемом поражения легочной ткани назначение дексаметазона способствует регрессии воспалительных изменений в легких ($p = 0,001$), сопровождаемой положительной динамикой лабораторных показателей (снижение фибриногена, $p = 0,001$, тенденция снижения СРБ), снижению потребности в кислородотерапии, в том числе в искусственной вентиляции легких ($p = 0,001$), а также лучшей госпитальной выживаемости пациентов ($p = 0,001$). Отмечена хорошая переносимость пациентами проводимой терапии. Нежелательных явлений на фоне применения умеренных доз дексаметазона не выявлено.

Литература / References

1. Clinical management of COVID-19. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (accessed 15.03.2021).
2. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
3. Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202–5. DOI: 10.1172/JCI137647
4. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Sekine T., Gorin J. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;S0092-8674(20):31008–4. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.017
5. Ruscitti P., Berardicurti O., Iagnocco A., Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102562. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102562
6. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (accessed 15.03.2021).
7. Horby P., Lim W., Emberson J. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
8. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arbous S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020;24(1):696. DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9

Подтверждение того, что кортикостероиды оказывают положительное влияние на регрессию воспаления и снижение смертности, согласуется с патофизиологическими доводами назначения данной лекарственной группы и предшествующими знаниями об их плейотропном действии [1–3]. Среди основных эффектов кортикостероидов следует отметить предотвращение «цитокинового шторма» [2, 3, 13–15], снижение чрезмерной активации Т-клеточного иммунного ответа [4], предотвращение развития надпочечниковой недостаточности при тяжелом течении заболевания [15]. Это позволяет КС реализовывать комплекс различных эффектов, направленных на достижение желаемого терапевтического результата.

Наше исследование вносит вклад в доказательную базу возможного применения умеренных доз кортикостероидов для лечения тяжелой формы SARS-CoV-2 инфекции у коморбидных пациентов старше 50 лет. Ограничением исследования служит отсутствие данных о клиренсе вируса. При интерпретации данных необходимо учитывать, что они распространяются только на изученные группы пациентов, получавших одновременно антикоагулянты с или без дексаметазона.

Заключение

Назначение дексаметазона в дозе 4–12 мг в течение первых дней от момента поступления в стационар у пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием КТ изменений 3–4 ст. и получающих НМГ, способствует достижению положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности.

9. *Sarkar S., Khanna P., Soni K.D.* Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;1–10. DOI: 10.1002/jmv.26483
10. *Tlayjeh H., Mhish O.H., Enani M.A.* Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health.* 2020;13(11):1652–63. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.09.008
11. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020).
12. *Wang D., Hu B., Hu C.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–69. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570
13. *Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И.* и др. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):19–28. [*Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., et al.* Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):19–28 (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2
14. *Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А.* Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020;6(2):8–30. [*Kogan E.A., Berезovskii Yu.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R., Grecev E.M., Demura S.A.* Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2. *Sudebnaya meditsina.* 2020;6(2):8–30 (In Russ.)]. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

Сведения об авторах

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

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: kont07@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

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

Information about the authors

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

Vladimir T. Ivashkin — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Natiya 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.), Physician, Department of Pulmonology, 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>

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 имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Шорохова Серафима Алексеевна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: 119435 Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-3489>

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>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Serafima A. Shorokhova — Resident Physician, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-3489>

Поступила: 17.04.2021 Принята: 25.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 17.04.2021 Accepted: 25.06.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Dexamethasone in Treatment of Comorbid SARS-CoV-2 Patients Aged over 50 Years with Lung Injury over 50 %

Oxana Yu. Zolnikova*, Roman V. Maslennikov, Vladimir T. Ivashkin, Natiya L. Dzhakhaya, Olga Yu. Kiseleva, Nino D. Potskhverashvili, Serafima A. Shorokhova

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

Aim. An efficacy assessment of steroid therapy in SARS-CoV-2 patients aged over 50 years with lung damage over 50 % (grade 3–4).

Materials and methods. A retrospective study of 158 SARS-CoV-2 patients hospitalised in April–June 2020 was conducted under the inclusion criteria: age over 50 years, chest computed tomography (CT) for COVID-19-associated pneumonia, C-reactive protein (CRP) >50 mg/L, anticoagulant therapy, no contraindications to steroids, no biologic therapy. Cohort 1 patients ($n = 96$) received dexamethasone 4–12 mg/day, cohort 2 ($n = 62$) — a standard non-dexamethasone therapy.

Results. Dexamethasone treatment associated with a significant alleviation of COVID-19-associated pneumonia in CT score ($p = 0.001$), reduced fibrinogen ($p = 0.001$), a trend to CRP reduction by day 8–10 and lower demand for oxygen therapy, including ventilatory support ($p = 0.001$). Mortality rate was 19.8 and 75.8 % in cohorts 1 and 2, respectively ($p = 0.001$).

Conclusion. Dexamethasone therapy 4–12 mg/day in SARS-CoV-2 patients aged 50+ years with grade 3–4 CT changes receiving LMWH from start of hospitalisation significantly improved CT scores and reduced mortality.

Keywords: COVID-19, dexamethasone, computed tomography, pneumonia

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Ivashkin V.T., Dzhakhaya N.L., Kiseleva O.Yu., Potskhverashvili N.D., Shorokhova S.A. Dexamethasone in Treatment of Comorbid SARS-CoV-2 Patients Aged over 50 Years with Lung Injury over 50 %. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50>

Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %

О.Ю. Зольникова*, Р.В. Масленников, В.Т. Ивашкин, Н.Л. Джахaya, О.Ю. Киселева, Н.Д. Поцхверашвили, С.А. Шорохова

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

Цель исследования: оценить эффективность стероидной терапии у пациентов с SARS-CoV-2 в возрасте старше 50 лет с поражением легких более 50 % (3–4-й степени).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 158 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в апреле — июне 2020 г. Критерии включения: возраст старше 50 лет, компьютерная томография грудной клетки (КТ) при COVID-19-ассоциированной пневмонии, уровень С-реактивного белка (СРБ) более 50 мг/л, антикоагулянтная терапия, отсутствие противопоказаний к применению стероидов, отсутствие биологической терапии. Пациенты 1-й группы ($n = 96$) получали дексаметазон 4–12 мг/сут. Группа 2 ($n = 62$) получала стандартную терапию без дексаметазона.

Результаты исследования. Терапия дексаметазоном была связана со значительным улучшением показателей КТ пневмонии, ассоциированной с COVID-19 ($p = 0,001$), снижением уровня фибриногена ($p = 0,001$) и тенденцией к снижению СРБ к 8–10-му дню, снижению необходимости терапии кислородом, в том числе искусственной вентиляции легких ($p = 0,001$). Смертность в 1-й группе составила 19,8 %, во 2-й — 75,8 % ($p = 0,001$).

Выводы. Терапия дексаметазоном 4–12 мг/день у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 старше 50 лет с изменениями КТ 3–4-й степени, получающих НМГ с первых дней госпитализации, значительно улучшила показатели КТ и снизила уровень смертности.

Ключевые слова: COVID-19, дексаметазон, компьютерная томография, пневмония

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Ивашкин В.Т., Джахая Н.Л., Киселева О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Шорохова С.А. Дексаметазон в лечении коморбидных пациентов старше 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, с поражением легких более 50 %. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-43-50>

Introduction

A new coronavirus has been identified as SARS-CoV-2 can cause a potentially dangerous illness with a highly of lethal risk. Nowadays, experts have being considered a prognosis of the pathway and severity of the coronavirus infection course is determined not so much by the severity of viremia as by the peculiarities of the body's immune responses and associated organ damage, cytokine storm and thrombus formation [1–4]. There is also discussed a necessity for the immunosuppressive therapy in treating excessive cytokine response [3–5]. A corticosteroids usage for SARS-CoV-2 is debated during the current pandemic around the world. To date, a meta-analysis has been published by the World Health Organization (WHO), in which were presented data from seven RCTs of the corticosteroids use for a treatment of the patients with SARS-CoV-2 [6]. For the analysis were included 7184 patients totally, including 6425 patients from the RECOVERY study [7]. A data pooling suggests that systemic corticosteroids, reduce 28-day mortality in patients with critical (relative risk [RR] 0.80, 95 % CI 0.70–0.91) and severe (RR 0.80, 95 % CI 0.70–0.92) the course of the disease in compare to a conventional treatment or placebo. It also reduces a need for the invasive mechanical ventilation (RR 0.74, 95 % CI 0.59–0.93). In the case of mild SARS-CoV-2 infection, an administration of the systemic corticosteroids can increase the risk of death (RR 1.22, 95 % CI 0.93–1.61). A mortality reduces in the group of patients having taken corticosteroids was also confirmed by J. van Paassen's review, where he has combined 44 RCTs involving 20.197 patients and showed a significant decrease in mortality during treatment with corticosteroids (OR 0.72 (95 % CI 0.57–0.87) in compare with the patients without a steroid therapy. The results of these meta-analyzes have led to amendments into the treatment guidelines and actual recommendations for corticosteroids use in SARS-CoV-2. On September the 2-nd, 2020 WHO issued interim guidance to use dexamethasone and other corticosteroids for the treatment of SARS-CoV-2 [6].

In according to the document, an appointment of corticosteroids is justified for a treatment of the patients with severe and critical SARS-CoV-2 and it is not recommended in the case of a mild form of the disease. At the same time, there were published two other meta-analyzes, in which it

was not confirmed the influence of corticosteroids on the difference in mortality and the need for a mechanical ventilate in the patients with SARS-CoV-2 [8–10].

There are the different and sometimes opposite results in the published studies, so it is required the additional RCTs to determine the clinical characteristics of patients for whom it could be usefully the corticosteroid administration.

By applying the immunosuppressive therapy, a treatment of the patients with coronavirus infection requires the mandatory administration of low molecular weight heparin (LMWH), its influence is aimed to prevent the development of thrombotic complications and one has also had an anti-inflammatory effect [11, 12].

The research aim is to study an effectiveness of the corticosteroids use in a treatment of the comorbid SARS-CoV-2 patients 50+ years old, with lung damage of more than 50 % (3–4 degree).

Materials and methods

A retrospective analysis of electronic medical records was carried out for 255 patients infected with SARS-CoV-2. The SARS-CoV-2 infection presence was confirmed with a polymerase chain reaction to define a positive result for the existed SARS-CoV-2 RNA. All of the patients signed an informed consent and having treated at the intensive care unit of the Sechenov University clinic in the period from 04/06/2020 to 06/05/2020. The study was approved by the clinical research Sechenov University ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The inclusion criteria of the studied patients were:

- age over 50 y.o.;
- the presence of changes in a computed tomography (CT) of the lungs (more than 50 % of the lungs (3–4 tbsp.) at the time of admission;
- one or more concomitant diseases presence;
- the repeated CT scan data from in 8–10 days from the admission date;
- the anticoagulant therapy (LMWH);
- C-reactive protein level was more than 50 mg/l.

The exclusion criterion was a dexamethasone taking within 6 months prior to hospitalization.

97 patients from the total number of patients were not met the inclusion criteria: age was less

than 60 ($n = 19$), there were no changes on CT for the 3–4 stages at the time of admission ($n = 9$), some of the patients were not received LMWH ($n = 41$), there were no data of the repeated CT ($n = 16$), the CRP level was less than 50 mg/l ($n = 18$), the patients which had died during 11 days from the hospitalization moment ($n = 35$). There were not prescribed a dexamethasone at the hospitalization beginning ($n = 4$) and biological therapy ($n = 3$).

The patients had taken no dexamethasone before the admission at the clinic. Thus, 158 patients were included at the final analysis. The patients were divided into the groups in according to the reception of dexamethasone: 96 patients having received dexamethasone, were included at the 1-st group, the 2-nd (control) group was consisted from 62 patients having not received dexamethasone. From the moment of hospitalization, all of the patients received the LMWH therapy (sodium enoxaparin) in a daily dose of 0.8–1.6 ml; the patients from the 1-st group have additionally taken dexamethasone at a dose of 4–12 mg/day for 8–10 days from the admission.

All of the observed patients received hydroxychloroquine and antibiotic therapy; nobodies of the patients received any biological therapy.

The following patients' parameters were assessed at the admission: demographic data (gender, age); the presence of concomitant diseases — ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus (DM), malignant tumors; as well as the days quantity from the moment of fever onset before an admission at the hospital, body temperature, blood oxygen saturation SpO_2 (%).

A dynamics of the data changes was analyzed for Lung CT data (percentage of lung lesion) and laboratory parameters: hemoglobin, platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, neutrophil-lymphocyte index (NLI), fibrinogen, C-reactive protein (CRP), international normalized ratio (INR).

To evaluate an efficacy of the treatment, the laboratory and instrumental data were analyzed and compared as at the patient's admission as the obtained data on the 8–10th day of treatment (the ending of dexamethasone intake in the 1-st group). There were also studied a hospital mortality and the need for a lung mechanical ventilation.

Statistical data processing

The results of variables corresponding to the normal distribution are presented as a mean value with a standard deviation, in other cases — as the median (Me) and interquartile range (ICR,

values of 25–75 percentiles) or as a percentage. To test the statistical hypotheses we having used the Mann — Whitney U -test, Student's t -test, Fisher's exact test, and Pearson's chi-square test. The odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95 % CI) were also calculated. The $p < 0.05$ value was taken as the criterion of significance. Statistical calculations were carried out with the Statistica 10 computer program.

Data availability

The data associated with the paper are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request

Results

The patients from the both groups were matched for gender and age criteria. The other patients' criteria were evaluated at the admission moment: a body temperature, the hemoglobin concentration, the number of platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes; the concentration of fibrinogen and CRP, the INR index and the lung damage percentage on CT were comparable into the both groups. The patients from the first group were hospitalized just in a few days from the date of a fever onset. In the patients from the second group, there were noticed a decrease in saturation (SpO_2) and a tendency to the higher values of NLI (Table 1).

The groups were not differed in the concomitant diseases of the cardiovascular system presence, COPD, diabetes mellitus, and the presence of malignant neoplasms (Table 2). Antibiotics were prescribed to all of the patients, the frequency of the necessity to receive 3 or more kinds of antibiotics was not differed in the groups. A necessity for the oxygen therapy was more frequently in the second group ($p = 0.007$). 44 (70.9 %) patients of the second group were transferred to the mechanical lung ventilation, while only 21 patients (21.8 %) (OR 3.4, 95 % CI 2.2–5.4, $p = 0.001$) were transferred to the mechanical lung ventilation from the first group.

The main laboratory parameters dynamics during the treatment for both groups is presented in Table 3. By the 8–10th days of a hospitalization there was observed a statistically significant decrease in the volume of lung tissue lesions by CT ($p = 0.001$), the level of fibrinogen ($p = 0.001$) and an expressed tendency to the C-reactive protein decrease in the patients having received dexamethasone, which were not observed in the second group. There were observed an increase in neutrophils, NLI and platelets in all of the studied patients (Table 3).

Table 1. The main clinical criteria of the hospitalized patients from the studied groups at admission

Key features	Group 1 (n = 96)	Group 2 (n = 62)	p
Age, years	61.7 ± 12.1	64.8 ± 13.7	0.22
Male / Female	53/43	36/26	0.72
Disease period (days)	6.5 [4; 9]	4.5 [2; 7]	0.01
Body temperature, °C	37.6 [37.2; 38.1]	37.4 [36.8; 37.9]	0.14
Saturation, SpO ₂ , %	94 [90; 95]	92 [84; 95]	0.01
Lung involvement, CT %	60.0 [50; 75]	70.3 [50; 75]	0.07
Laboratory characteristics			
Hemoglobin, g/L	121.5 ± 27.4	125.0 ± 22.2	0.63
Platelets, ×10 ⁹ /L	204.5 ± 93.1	209.3 ± 112.5	0.72
WBC, ×10 ⁹ /L	6.7 ± 4.3	7.1 ± 4.5	0.64
Neutrophils, ×10 ⁹ /L	4.8 ± 3.0	5.3 ± 3.7	0.63
Lymphocytes, ×10 ⁹ /L	1.2 ± 1.7	0.9 ± 0.4	0.31
NLR	3.7 [2.5; 6.6]	5.1 [2.9; 8.8]	0.057
INR	1.1 [1.1; 1.3]	1.2 [1.1; 1.3]	0.41
Fibrinogen, g/L	6.0 [4.6; 8.3]	6.4 [5.5; 8.1]	0.45
CRP, g/L	95.0 [47.7; 157.0]	117.0 [76.0; 162.0]	0.07

Table 2. The proportion of comorbidities and ongoing therapy in the studied patient groups

Key features	Group 1 (n = 96)	Group 2 (n = 62)	p
Comorbid conditions			
Obesity	20 (20.8 %)	15 (24.2 %)	0.62
Arterial hypertension	61 (63.5 %)	46 (74.2 %)	0.16
Diabetes mellitus	27 (28.1 %)	23 (37.1 %)	0.23
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (5.2 %)	5 (8.1 %)	0.47
Ischemic heart disease	39 (40.6 %)	30 (48.4 %)	0.33
Malignant tumors	7 (7.3 %)	6 (9.7 %)	0.59
Therapy			
Antibiotic administration ≥ 3	94 (97.9 %)	60 (96.8 %)	0.94
Oxygen therapy	74 (77 %)	58 (93.5 %)	0.007

Table 3. The parameters dynamics in the studied groups by the 8–10th days of a treatment

Comparable features	Baseline	Day 8–10 день	<i>p</i>
Group 1 (<i>n</i> = 96)			
Lung involvement, CT %	60.0 [50; 75]	50.0 [50; 75]	0.001
WBC, $\times 10^9/L$	6.7 ± 4.3	9.5 ± 6.5	0.001
Neutrophils, $\times 10^9/L$	4.8 ± 3.0	7.5 ± 5.1	0.001
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	1.2 ± 1.7	1.5 ± 2.5	0.09
NLR	3.7 [2.5; 6.6]	5.0 [3.0; 11.9]	0.002
INR	1.1 [1.1; 1.3]	1.1 [1.0; 1.2]	0.64
Fibrinogen, g/L	6.0 [4.6; 8.3]	4.3 [3.1; 5.9]	0.001
CRP, g/L	95.0 [47.7; 157.0]	23.5 [4.0; 72.0]	0.09
Group 2 (<i>n</i> = 62)			
Lung involvement, CT %	70.3 [50; 75]	70.0 [50; 75]	0.75
WBC, $\times 10^9/L$	7.1 ± 4.5	9.3 ± 4.9	0.001
Neutrophils, $\times 10^9/L$	5.3 ± 3.7	7.6 ± 4.4	0.000
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.8	0.48
NLR	5.1 [2.9; 8.9]	8.4 [3.9; 16.2]	0.006
INR	1.2 [1.1; 1.3]	1.3 [1.1; 1.4]	0.12
Fibrinogen, g/L	6.4 [5.5; 8.1]	6.9 [4.4; 8.3]	0.38
CRP, g/L	117.0 [76.0; 162.0]	130.0 [67.5; 222.2]	0.27

During the therapy with dexamethasone there was not observed any adverse events development in the patients.

A hospital mortality was 19.8 % in the 1-st group, one was 75.8 % ($p = 0.001$) in the 2-nd group. The age of the deceased patients from the 1-st group was 71.4 ± 10.1 years, one was 66.8 ± 12.4 years in the 2-nd group (OR 4.3 (95 % CI 2.6–7.1) $p = 0.001$) (Table 4).

Discussion

The corticosteroids use for a treatment of the patients with coronavirus infection was remained a controversial and uncertain question for a long time yet. The SARS-CoV-2 pandemic has provided a powerful impulse for clinical research to clarify that controversy.

The recommendations to use the corticosteroids for SARS-CoV-2 are based on the data from

the RECOVERY study of 6425 patients in the UK. The authors have found that low-dose dexamethasone (6 mg for 10 days) was prescribed to 2104 patients and it significantly reduced mortality level for the patients were needed a respiratory support. The 35 % reduction of the patient's mortality was confirmed in patients on mechanical ventilation ($p = 0.0003$) and it also decreased by 20 % in patients which were only needed an oxygen therapy ($p = 0.0021$) in compare to the group of patients, which have being received no corticosteroids ($n = 4321$). Nevertheless, there was noticed no significant effect of corticosteroids in the patients were required a respiratory intervention ($p = 0.14$) [7].

Thus, it is obvious that the pathophysiological changes developing on the hyperinflammatory stage of SARS-CoV-2 infection allow glucocorticosteroids to demonstrate its immunomodulatory acting more convincingly.

Table 4. A mortality level compare for both groups

	Group 1 (n = 96)	Group 2 (n = 62)	p
Mortality, n (%)	19 (19.8 %)	47 (75.8 %)	0.001
	Age 71.4 ± 10.1	Age 66.8 ± 12.4	0.001

Earlier, we presented the results of the positive corticosteroids influence for a treatment the patients with SARS-CoV-2 infection in our published study [13]. One of the analyzed criteria was the LMWH prescription of to all of the patients, it allowed to make a possible level of the differences more similar in therapy to demonstrate the effect of corticosteroids more clearly. To determine the effectiveness of dexamethasone in the treatment of comorbid SARS-CoV-2 patients over 50 years of age, with a severe course of the disease and lung damage of more than 50 % we having used this criterion in the present study too.

In this study, the average age of patients was over 60 years old, one is considered the most vulnerable age group (1) for which there is more often observing a critical course of the disease with an unfavorable (fatal) outcome for the patients in according to the WHO recommendations. We have shown the administration of dexamethasone promotes regression of inflammatory changes in the lungs ($p = 0.001$) in comorbid patients with a large volume of pulmonary tissue damage and it's accompanied by positive dynamics of laboratory parameters (decrease in fibrinogen, $p = 0.001$ and tendency to decrease in CRP), a decrease in the oxygen therapy necessity including artificial ventilation ($p = 0.001$), as well as the better hospital survival of the SARS-CoV-2 patients ($p = 0.001$). There was a good patient tolerance of the therapy. No any adverse events were identified with the use of moderate doses of dexamethasone.

A fact confirmation the corticosteroids have positive effected on the inflammation regression

and mortality reduction is in accordance with the pathophysiological rationale for this drug group and previous knowledge of their pleiotropic action [1-3]. Among the main effects of corticosteroids, it should be noted a prevention of the “cytokine storm” [2, 3, 13], reduction of excessive activation of the T-cell immune response [4], a prevention of adrenal insufficiency in the severe course of the disease [4]. It can allow the corticosteroids implement a whole range of the different effects to achieve the desired therapeutic effect.

The results of our study have contributed a new and very significant knowledge to the evidence base for the possible use of moderate doses of corticosteroids for the treatment of severe SARS-CoV-2 infection in comorbid patients over 50 years of age.

The limitation of the study is the lack of data on the virus clearance. In interpreting the data, it should be borne in mind the presented data apply only to the studied groups of patients who simultaneously received anticoagulants with or without dexamethasone.

Conclusion

Being prescribed dexamethasone at a dose of 4–12 mg to the patients over 50 years old infected with SARS-CoV-2 with CT changes of 3–4 degree and receiving LMWH from the first days of a hospitalization. So, it contributes to achieve the positive dynamics of CT by the 8–10-th days and a level decrease of the hospital mortality.

References

1. Clinical management of COVID-19. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (accessed 15.03.2021).
2. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
3. Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202–5. DOI: 10.1172/JCI137647
4. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Sekine T., Gorin J. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;S0092-8674(20):31008–4. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.017
5. Ruscitti P., Berardicurti O., Iagnocco A., Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102562. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102562
6. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (accessed 15.03.2021).
7. Horby P., Lim W., Emberson J. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
8. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arbous S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020;24(1):696. DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9

9. *Sarkar S., Khanna P., Soni K.D.* Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;1–10. DOI: 10.1002/jmv.26483
10. *Tlayjeh H., Mhish O.H., Enani M.A.* Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health.* 2020;13(11):1652–63. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.09.008
11. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020).
12. *Wang D., Hu B., Hu C.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–69. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570
13. *Ivaschkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., et al.* Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Seche nov Medical Journal.* 2020;11(2):19–28 (In Russ.). DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2
14. *Kogan E.A., Berezovskii Yu.S., Protchenko D.D., et al.* Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2. *Sudebnaya meditsina.* 2020;6(2):8–30 (In Russ.). DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

Information about the authors

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

Vladimir T. Ivashkin — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Natiya 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.), Physician, Department of Pulmonology, 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>

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>

Сведения об авторах

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

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: kont07@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

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

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 имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Serafima A. Shorokhova — Resident Physician, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-3489>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Шорохова Серафима Алексеевна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: 119435 Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-3489>

Submitted: 17.04.2021 Accepted: 25.06.2021 Published: 15.07.2021

* Corresponding author



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА

на 2021–2022 гг.

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XL Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2021. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция”	16 сентября 2021 г.	Онлайн
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	17–19 сентября 2021 г.	Онлайн
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	2–6 октября 2021 г.	Онлайн
XXVII Объединённая Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября 2021 г.	Онлайн
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2021. Воспаление, моторика, микробиом”	2 декабря 2021 г.	Онлайн
XLII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2022. Метаболическая организация функций желудка”	3 февраля 2022 г.	Москва
Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Март 2022 г.	Москва
XLIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Pancreas 2022. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящих путей”	2 июня 2022 г.	Москва
XLIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2022”	15 сентября 2022 г.	Москва
XXVIII Объединённая Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2022 г.	Москва
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	8–11 октября 2022 г.	Вена, Австрия
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь 2022 г.	Москва
XLV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2022”	1 декабря 2022 г.	Москва

УЛЬКАВИС®

АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ КИШЕЧНОЕ И ВЯЖУЩЕЕ СРЕДСТВО¹

висмута трикалия дицитрат
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



- ОБРАЗУЕТ ЗАЩИТНУЮ ПЛЕНКУ
НА ПОВЕРХНОСТИ ЯЗВ И ЭРОЗИЙ

- ОБЛАДАЕТ ПРОТИВО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- СТИМУЛИРУЕТ АКТИВНОСТЬ
ЦИТОПРОТЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ²

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

МОЖНО
ПРИМЕНЯТЬ
С 4-Х ЛЕТ

ПО 2 ТАБЛ.
2 РАЗА
В СУТКИ*

ЗА
30 МИНУТ
ДО ЕДЫ

КУРС
ЛЕЧЕНИЯ
4-8 НЕДЕЛЬ

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ НА САЙТЕ
WWW.ULCAVIS.RU



*Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 табл. 4 раза в сутки или по 2 табл. 2 раза в сутки. Детям от 8 до 12 лет: по 1 табл. 2 раза в сутки. Детям от 4 до 8 лет: в дозе 8 мг/кг/сутки.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис®. 2. По данным pharminindex.ru на 20.05.2021 стоимость препарата Улькавис® таб. п/обол. 120 мг №112 находится в средней ценовой категории среди препаратов содержащих висмута трикалия дицитрат.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы: ООО "КРКА ФАРМА"

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru





Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника

Т.А. Ильчишина

Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать данные о применении препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника.

Основные положения. Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное функциональное заболевание, значительно снижающее качество жизни и нарушающее социальное функционирование, в том числе из-за частого симптома — диареи. Постинфекционный СРК может возникать после бактериальной, протозойной или вирусной кишечной инфекции. Предполагается, что эпидемия новой коронавирусной инфекции затрагивает большинство факторов, влияющих на развитие функциональных расстройств, и может служить одной из причин роста постинфекционного подтипа СРК. Соли висмута сочетают в себе цитопротективные, противовоспалительные и антибактериальные свойства. Терапевтическая активность соединений висмута продемонстрирована в лечении различных по этиологии заболеваний, сопровождающихся диареей, в том числе постинфекционной формы СРК. Использование препаратов висмута в терапевтической дозе безопасно и хорошо переносится пациентами.

Заключение. Применение препаратов висмута может рассматриваться как один из подходов в лечении и профилактике пациентов с диарейным вариантом СРК, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, висмута трикалия дицитрат, постинфекционный СРК, диарея

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке компании «КРКА».

Для цитирования: Ильчишина Т.А. Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):51–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-51-59>

Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome

Tatyana A. Ilchishina

SM-Clinic Multispecialty Medical Holding, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. An evidence review on use of bismuth in irritable bowel syndrome.

Key points. Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disorder significantly impacting the quality of life and social status, i.e., through frequent manifestations of diarrhea. Postinfectious IBS emerges after a bacterial, protozoan or viral intestinal disease. The new coronavirus pandemic supposedly affects most factors involved in functional disorder developments and may serve a fuelling cause of postinfectious IBS. Bismuth salts accumulate cytoprotective, anti-inflammatory and antibacterial properties. Therapeutic efficacy of bismuth compounds has been demonstrated in treatment of diarrhea-accompanied diseases of various etiology, including postinfectious IBS. The use of therapeutic-dosed bismuth preparations is safe and well tolerated by patients.

Conclusion. Use of bismuth may be considered a treatment and prevention approach in diarrhea-predominant IBS, both in monotherapy and combined regimens.

Keywords: irritable bowel syndrome, bismuth tripotassium dicitrate, postinfectious IBS, diarrhea

Conflict of interest: the publication was supported by the KRKA company.

For citation: Ilchishina T.A. Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):51–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-51-59>

Актуальность проблемы СРК

Для миллионов людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) данное функциональное заболевание сопровождается тягостными симптомами, значимо отражается на качестве жизни и социальном функционировании [1, 2]. Несмотря

на большое количество исследований, точные оценки распространенности СРК получить трудно как из-за отсутствия общепринятых биомаркеров заболевания, так и в связи с различающейся методологией клинических исследований, что обусловлено местными факторами [3].

Психологический стресс служит независимым фактором риска развития СРК и может усугубить или способствовать персистенции симптомов. Тревога присутствует у 30–50 % пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а соматизация или расстройство с множественными соматическими симптомами встречается примерно у двух третей пациентов с СРК и связано с другими сопутствующими психиатрическими диагнозами [4]. У этой категории пациентов чаще отмечаются нарушения сна, депрессия, фибромиалгия и симптомы хронической усталости. СРК ассоциирован с повышенным риском возникновения головной боли, мигрени, хронической боли и сахарного диабета [5]. Такое сочетание психической и физической коморбидности может усиливать тяжесть симптомов и оказывает значительное негативное влияние на личную, социальную жизнь, физическую активность и работу.

Этиология СРК все еще не до конца ясна; в его патофизиологии преобладает сочетание психологических факторов и желудочно-кишечной дисфункции. Результаты недавних исследований позволили идентифицировать несколько периферических нарушений на микроскопическом уровне. К ним относятся изменения микробиоты кишечника, воспаление низкой степени интенсивности (“low grade inflammation”) слизистой оболочки и дисфункция эпителия. Кроме того, было показано, что генетический полиморфизм, а также факторы окружающей среды, включая факторы питания и кишечные инфекции, играют роль в генезе СРК. Выявление этих факторов и нарушение связей между головным мозгом и кишечником открыло совершенно новую эру в понимании, признании СРК и функциональных желудочно-кишечных расстройств в целом. Как следствие, эксперты согласились исключить из «Римских критериев IV» термин «функциональный» и определить эти состояния как «нарушения взаимодействия кишечника и мозга» [6].

Острые кишечные инфекции как фактор риска СРК

Наиболее частый из известных факторов риска СРК, наблюдаемый примерно у 10 % пациентов, — это перенесенная острая кишечная инфекция. Постинфекционный СРК (ПИ-СРК) может возникать после бактериальной (например, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), протозойной (например, *Giardia lamblia*) или вирусной инфекции (например, норовирус, ротавирус) [7].

Трудно точно оценить распространенность ПИ-СРК, поскольку эпизод кишечной инфекции часто не упоминается в анамнезе, а биомаркеры не идентифицированы. Между тем в одном из ретроспективных когортных исследований было показано, что даже неспецифические желудочно-кишечные инфекции, которые составляли большинство случаев, были связаны с таким же высоким риском постинфекционного СРК, как и подтвержденные

посевом бактериальные или вирусные инфекции [8]. Постинфекционный СРК чаще встречается у женщин, принимающих антибиотики, а также у пациентов с тревогой или депрессией в анамнезе.

Метаанализ 45 наблюдательных исследований показал, что вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в 4 раза через 12 месяцев после заражения (отношение шансов 4,2; 95 % ДИ 3,1–5,7) [7]. Прогноз у пациентов с ПИ-СРК может быть лучше, чем у лиц с отсутствием инфекционной причины, однако одно продолжительное катamnестическое исследование показало, что у 15 % пациентов с ПИ-СРК симптомы сохранялись 8 лет спустя [9].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили изучить ряд основных патогенетических механизмов, включая воспаление низкой степени активности, активацию иммунной системы, изменение кишечной проницаемости, нарушение метаболизма солей желчных кислот и нарушение взаимодействия кишечника и мозга (“gut-brain interaction”). Также были получены данные об измененном метаболизме серотонина, повышенной плотности энтерохромаффинных клеток собственной пластинки и Т-лимфоцитов, (ауто)иммунных aberrациях и потере интерстициальных клеток Кахала как ключевого регулятора моторики желудочно-кишечного тракта [3, 10].

Влияние пандемии COVID-19 на СРК

С конца 2019 года мир столкнулся с быстро распространяющейся эпидемией коронавирусной болезни (COVID-19), которая позже была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как пандемия [11]. Основными мерами, снижающими распространенность инфекции, были признаны соблюдение личной гигиены и физическое дистанцирование, включающее необходимость избегания физического контакта, распоряжений оставаться дома и работать из дома, а также отмену массовых собраний. Данные меры жесткого контроля повлияли на психологическое здоровье людей, приведя к повышению уровня стресса, повышенной тревожности и депрессии среди населения [12].

Исследования показывают, что во время пандемии чувство страха и беспокойства увеличивает уровень тревожности, нервозности и стресса даже у здоровых людей и приводит к усилению симптомов у пациентов, имевших ранее психологические проблемы [13].

Поэтому ожидаемо, что COVID-19 отразился как на течении СРК у пациентов с уже установленным заболеванием, так и на появлении новых случаев функциональных расстройств. Две трети пациентов с СРК испытывали выраженный стресс в течение первых нескольких месяцев пандемии COVID-19. Наиболее частыми причинами стресса были страх заражения в семье (84,1 %), за которым следовали страх заболевания (43,5 %), смерти от инфекции COVID-19 (17,2 %), а также страх от потери источника доходов (7,9 %). Большинство

участников, подвергшихся стрессу, сообщили, что стресс привел к усилению симптомов СРК, что отразилось на их повседневной активности и привело к необходимости изменения стандартной терапии [14]. Несмотря на сильное влияние стресса на симптомы СРК, только 20 % проконсультировались со своими врачами, что, вероятнее всего, связано со страхом заразиться при контакте с другими пациентами в клинике или затруднением доступа к врачам из-за ограничительных мер по передвижению [15].

В крупном японском опросе, включающем более 5000 респондентов, исследовали влияние пандемии COVID-19 на желудочно-кишечные и психологические симптомы. Среди участников опроса были те, кто имеет функциональные расстройства (функциональная диспепсия (8,5 %) и СРК (16,6 %)). По результатам опроса во время пандемии COVID-19 лишь 2,8 % отметили улучшение симптомов. В то же время исследователи отметили, что у каждого пятого пациента произошло ухудшение течения функциональных расстройств, а синдром перекреста функциональной диспепсии и СРК оказался наиболее значимым независимым фактором, связанным с усилением симптоматики. Авторы подчеркнули важность особого внимания к упомянутой группе пациентов в постковидный период [16].

Пандемия COVID-19 затронула большинство факторов, влияющих на развитие функциональных расстройств ЖКТ (табл. 1), где наибольшее значение, по мнению исследователей, имеют психосоциальные факторы [17]. Именно дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) чаще всего является основополагающей не только в возникновении, но и в прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ. Предполагается, что комплексное воздействие психосоциальных, физиологических (повышенная висцеральная чувствительность) и средовых факторов нарушает взаимодействие ЦНС с периферическим звеном нервной системы,

которое обеспечивает деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг — ЖКТ»).

Одним из проявлений COVID-19 являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [18, 19], частота которых колеблется от 3 до 79 % [19], включающие в себя такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, изменения или потеря вкусовой чувствительности. Гастроинтестинальные симптомы могут объясняться особенностями взаимодействия вируса с клетками организма человека. Показано, что рецептором с доказанным аффинитетом для проникновения в клетку SARS-CoV-2 среди прочих является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2), который в большом количестве экспрессируется в пищеварительном тракте, включая слизистую оболочку ротовой полости и языка, пищевода и тонкой кишки, что делает пищеварительный тракт потенциальным путем заражения SARS-CoV-2 [19, 20].

Диарея рассматривается как одно из самых частых гастроинтестинальных проявлений при COVID-19. Возможны несколько механизмов, ответственных за ее развитие. С одной стороны, у пациентов с COVID-19 с диареей без воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) был обнаружен высокий уровень кальпротектина в кале, даже когда диарея прекратилась, что позволяет предположить вызванный инфекцией воспалительный процесс в кишечнике [21]. С другой стороны, есть данные о нарушении в составе кишечной микробиоты с повышением численности условно-патогенных микроорганизмов и истощением полезных комменсалов. При этом наблюдается обратная корреляция между численностью *Faecalibacterium prausnitzii* и тяжестью заболевания. Согласно литературным данным *F. prausnitzii* обладает противовоспалительными свойствами, и относительное снижение этих бактерий связано с синдромом раздраженного кишечника и ВЗК [22].

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие функциональных расстройств ЖКТ [17, с изменениями]

Факторы ранней жизни	Психосоциальные факторы	Физиологические факторы
Генетические Социокультурные Средовые	Стрессовые ситуации Личностные черты Психологический статус Восприимчивость к стрессам Преодоление трудностей Социальная поддержка	Моторика ЖКТ Висцеральная гиперчувствительность Иммунная дисфункция Изменения микробиоты Алиментарный фактор

Table 1. Conditioning factors in functional gastrointestinal disorders [17, amended]

Early life factors	Psychosocial factors	Physiological factors
Genetic Sociocultural Environmental	Stressing Personality Psychological status Stressability Challenge resistance Social support	GI motility Visceral hypersensitivity Immune dysfunction Microbiotic changes Alimentary factor

Важно, что дисбаланс микробиоты кишечника сохранялся даже после выздоровления от COVID-19. Данный факт позволяет предположить, что нарушение микробиоты может способствовать сохранению дисфункции кишечника и появлению симптомов после исчезновения инфекции за счет поддержания хронического состояния воспаления кишечника слабой интенсивности (“low grade inflammation”), повышенной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот — факторов, у которых ранее уже была доказана связь с нарушением моторики кишечника, повышенным сенсорным восприятием и возникновением симптомов у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ [23].

Нельзя исключать возникновение гастроинтестинальных симптомов и на фоне применения препаратов, рекомендуемых для лечения инфекции COVID-19, часть из которых обладает побочным действием на ЖКТ [24].

Таким образом, учитывая способность SARS-CoV-2 влиять на желудочно-кишечный тракт, приводя к развитию симптомов, и основываясь на высокой частоте психологических нарушений во время COVID-19, можно предположить, что эта комбинация приведет к волне «пост-COVID-19» функциональных нарушений ЖКТ.

Продолжительных исследований инфекции человека SARS-CoV-2 в этом направлении пока нет. «Римские критерии IV» устанавливают, что симптомы должны присутствовать в течение предыдущих 3 месяцев с началом за 6 месяцев до установления диагноза. Следовательно, период времени с начала пандемии еще слишком короткий для масштабной диагностики ПИ-СРК после COVID-19 [25], тем не менее врачи, и прежде всего терапевты и гастроэнтерологи, должны знать о возможности развития ПИ-СРК у пациентов, перенесших COVID-19, особенно среди тех, у кого были симптомы со стороны ЖКТ (табл. 2).

Препараты висмута в медицине

Одним из возможных подходов в комплексном лечении пациентов с диарейным вариантом СРК, в том числе его постинфекционной формы, является применение препаратов висмута.

Впервые висмут описан в рукописях алхимиков XV века, но долгое время считался разновидностью олова, свинца или сурьмы. В XVI–XVII веках висмут использовали как компонент сплавов, а соли применялись в медицине и для изготовления косметических средств [26].

Значение солей висмута в медицине с течением времени возрастает. Уже несколько веков назад некоторые соединения висмута применялись как обеззараживающее, подсушивающее, вяжущее и антисептическое средство, так как, подобно серебру, висмут обладает антимикробными свойствами. Висмут использовался для лечения различных заболеваний, включая сифилис, гипертонию, амёбиазную дизентерию, кожные заболевания и желудочно-кишечные расстройства. Оптимизация применения висмута как антибактериального агента связана с разработкой соответствующих форм и комплексов (солей), позволяющих эффективно осуществлять транспорт данного иона к непосредственному месту действия [27]. На основе галлата, тартрата, карбоната, трибромфенолята, субцитрата и субсалицилата висмута разработано множество лекарств. Сегодня в России гастроэнтерологи наиболее широко применяют коллоидный субцитрат висмута, или, как его еще называют, висмута трикалия дицитрат (ВТД).

Уникальность данной группы лекарственных средств состоит в том, что они сочетают в себе свойства цитопротективного, противовоспалительного и антибактериального препарата.

Антибактериальные эффекты соединений висмута

Несмотря на то что механизм действия ВТД до конца не определен, в последние годы достигнуты успехи в понимании молекулярных аспектов действия препаратов висмута. Антибактериальные свойства висмута против патогенов основаны на завышающей от концентрации инактивации белков, которые имеют решающее значение для патогена в целом или для его вирулентности. Взаимодействие происходит с белками, богатыми цистеином, пептидами, включая глутатион, и металлопротеинами,

Таблица 2. Предполагаемые диагностические критерии ПИ-СРК после COVID-19 (по [25] с изменениями)

Table 2. Suggested diagnostic criteria in post-COVID-19 postinfectious IBS (as per [25], amended)

Соответствие «Римским критериям IV» для СРК за последние 3 месяца с появлением симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза, связанного с тем, что:
• предыдущая инфекция COVID-19 подтверждена с помощью ПЦР SARS-CoV-2 в реальном времени, проведенной в региональных референсных лабораториях; • развитие симптомов сразу после разрешения острой инфекции COVID-19
Не должно соответствовать критериям СРК до начала острого заболевания
Compliance with Rome Criteria IV for IBS over past 3 months and symptom onset minimum 6 months prior to diagnosis associated with:
• previous COVID-19 confirmed by SARS-CoV-2 real-time PCR at regional reference test centre; • symptom onset immediately post-resolution of acute COVID-19
Must not meet IBS criteria before acute illness incident

где происходит замена каталитических или структурных металлов (чаще всего железа, никеля и цинка) [28]. Например, воздействие на *H. pylori* коллоидным субцитратом висмута, которое активно применяется для эрадикационной терапии, может быть результатом связывания ионов Bi^{3+} с цистеином на входе в активный центр никельсодержащего фермента уреазы, что приводит к его блокировке [29]. Кроме того, ионы Bi^{3+} нарушают активность F1-АТФазы, катализирующей синтез/гидролиз АТФ, и активность богатого гистидином белка Hrp, который предположительно контролирует гомеостаз никеля в клетках *H. pylori* [28].

Предполагается, что висмут взаимодействует с бактериальными белками, связывающими ионы трехвалентного железа, и металлотioneинами, которые богаты цистеином и участвуют в гомеостазе железа и цинка. Связывание висмута с этими белками приводит к замедлению роста патогенных бактерий.

При лечении инфекции *H. pylori* и других инфекционных процессах назначают до 480 мг ВТД в день, большая часть которого осаждается в желудке и тонком кишечнике в виде BiOCl и цитрата, создавая физический барьер против колонизации патогенными микроорганизмами.

Ряд висмутосодержащих соединений обладает противоопухолевыми эффектами благодаря цитотоксичной и апоптотической активности в отношении различных раковых клеточных линий [30].

В отдельных исследованиях описывается противогрибковое и противовирусное действие препаратов висмута, в частности против коронавируса SARS-CoV-2 [31]. Заслуживают внимания публикации, связанные с применением препаратов висмута у пациентов с диагностированной новой коронавирусной инфекцией. Так, показателен случай пациента 85 лет с болезнью Крона в анамнезе с 10-дневной диареей и непродуктивным кашлем, у которого на фоне назначения солей висмута уже через 6 часов после первой дозы отмечалось улучшение самочувствия. В течение последующих 6 дней, когда он принимал препарат висмута в качестве единственного дополнительного лекарства, у него стабильно улучшалось самочувствие, вернулся аппетит, а диарея и кашель уменьшились на 80 %. Авторы работы связали улучшение самочувствия пациента с приемом солей висмута [32].

Применение препаратов висмута при диарее

Для профилактики и лечения различных по этиологии заболеваний, сопровождающихся диареей, в последнее время широко обсуждается применение препаратов, содержащих висмут. Так, терапевтическая активность соединений висмута была продемонстрирована в лечении диареи путешественников у пациентов с легкими симптомами [33]. Обзорная статья, в которой проанализировано четыре различных исследования с участием 2500 пациентов, показала, что субсалицилат

висмута значительно превосходит плацебо в лечении диареи путешественников. В том числе препарат снизил частоту стула и время до облегчения симптомов по сравнению с плацебо [34].

Соединения висмута могут применяться не только для лечения, но и для предотвращения развития диареи путешественников. Последний метаанализ (2020 г.), включающий 14 клинических исследований, показал, что прием субсалицилата висмута в течение 21 дня в 3,5 раза снижает шансы заболевания по сравнению с плацебо (95 % ДИ 2,1–5,9; $p < 0,001$) [35].

Противодиарейные эффекты солей висмута наиболее вероятно обусловлены [36]:

- снижением образования простагландинов, которые индуцируют воспаление и гипермоторику, за счет ингибирования висмутом циклооксигеназы;
- стимуляцией реабсорбции жидкости, натрия и хлоридов, что помогает уменьшить потерю жидкости;
- подавлением кишечной секреции.

Существующие данные подтверждают противомикробные свойства соединений висмута в отношении широкого спектра патогенов, вызывающих диарею, в том числе по отношению к *Clostridioides difficile*, кишечной палочке с гемолитической активностью, сальмонелле, шигелле, холерному вибриону, кампилобактеру, иерсиниям, клостридиям, клебсиеллам, ротавирусам [37].

Анализ литературы, опубликованной с 1980 по 2019 год в PubMed (включая Medline) и Embase, по применению препаратов висмута при диарее показал, что висмут потенциально полезен для облегчения диареи в различных ситуациях, включая не только диарею путешественников, но и микроскопический колит, желудочно-кишечные инфекции, СРК, рак и последствия химиотерапии. Он также имеет большой потенциал для назначения пациентам, которым оказывается паллиативная помощь, из-за минимальных побочных эффектов [38].

В исследовании М.Ф. Осипенко и соавт. оценка эффективности монотерапии различных доз ВТД для лечения острого диарейного синдрома показала, что среди пациентов, получавших препарат висмута, количество удовлетворенных пациентов составило 92,1 %. Антидиарейный эффект соли висмута при остром процессе был сопоставим с эффектом диоктаэдрического смектита и оказался дозозависимым, когда сроки купирования диареи уменьшались при увеличении дозы препарата. Эффект висмута обусловлен способностью адсорбировать токсины бактерий, некоторые другие соединения, а также предупреждать их адгезию на интестинальной слизистой оболочки. Соли висмута делают консистенцию стула более густой и уменьшают частоту дефекаций [39].

Помимо купирования острого диарейного синдрома, препараты висмута применяются для лечения хронических форм, прежде всего синдрома

раздраженного кишечника, в том числе его постинфекционной формы.

Клиническая эффективность ВТД при лечении больных СРК с преобладанием диареи, назначаемого в течение трех последовательных недель внутрь в качестве монотерапии по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь, доказана в отечественном исследовании. Применение препарата оказало положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с СРК с преобладанием диареи, за счет чего была достигнута положительная психоэмоциональная динамика, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной и личностной тревожности [40].

Прием ВТД в течение 3 недель при ПИ-СРК приводит не только к купированию диареи, но и к улучшению микробного профиля в основном за счет снижения концентрации условно-патогенных микроорганизмов и вторичного роста нормальной микрофлоры. Несмотря на широкий антибактериальный спектр активности ВТД и возможности его назначения в качестве кишечного антисептика, в отличие от антибиотиков ВТД не подавляет рост нормальной флоры в различных отделах кишечника. При этом эффект ВТД сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии [41].

Сложность курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни индивидуально и монотерапия не всегда приводит к значимому и стойкому эффекту. В этой ситуации комбинация нескольких препаратов у одного пациента может являться более предпочтительным подходом в лечении. К примеру, использование у таких больных комбинации ВТД (по 120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) привело к 90%-ному клиническому эффекту [42].

Одним из самых субъективно тягостных и распространенных симптомов, сопровождающих до 97 % функциональных заболеваний ЖКТ, является вздутие. Этот симптом практически всегда вызывает психологический дискомфорт, чувство стыда и вины, негативно сказывается на психическом статусе, приводя к беспокойству, тревоге, депрессии, фобическим настроениям, нарушению обычного образа жизни человека. В серии случаев было показано, что терапия ВТД 120 мг дважды в день совместно с месалазином, применяемым по 2 г в сутки в течение 6 месяцев, привела к значительному улучшению вздутия у 85 % пациентов [43]. Авторы пришли к выводу, что именно продолжение лечения до шести месяцев может быть ключевым фактором для достижения лучших клинических результатов.

Несмотря на то что гладкомышечный спазм служит одной из основных составляющих абдоминальной боли при СРК, часть пациентов

не отвечает на терапию миотропными спазмолитиками. В плацебоконтролируемом клиническом исследовании иранских коллег было продемонстрировано, что добавление низких доз субцитрата висмута (120 мг 2 раза в день) к мебеверину в течение 4 недель привело к достоверному уменьшению симптомов боли по сравнению с группой плацебо и может применяться как стандартный подход [44].

Цитопротективные эффекты соединений висмута

Цитопротективные свойства препаратов висмута также связаны с их способностью взаимодействовать со слизистой оболочкой желудка и образовывать на ее поверхности висмут-гликопротеиновые комплексы. Попадая в желудок и распределяясь по слизистой оболочке, висмут образует комплексы больших размеров в местах повреждения благодаря наличию именно здесь большого количества белков, богатых цистеином и гистидином. При pH <5 образуются полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, образуется некое подобие пленки, идентичной слою пристеночной слизи, устойчивой к воздействию соляной кислоты. Тем самым укрепляется защитный слизистый барьер и улучшаются условия для регенераторных процессов в зоне повреждения. Образование «защитной пленки» происходит одновременно с повышенной продукцией простагландинов и HCO_3^- , обеспечивающих усиленное кровоснабжение в зоне повреждения, и активацией факторов, регулирующих клеточное обновление (EGF, TGF) [45].

Дополнительное защитное действие препаратов висмута на слизистую оболочку связано с его способностью повышать продукцию простагландинов, подавлять активность пепсина и pH-зависимо связывать желчные кислоты [46].

Противовоспалительный эффект соединений висмута

В дополнение к упомянутым свойствам висмут обладает противовоспалительной активностью, которая заключается не только в способности образовывать на поверхности слизистой оболочки защитные пленки и стимулировать продукцию простагландинов, но и в подавлении синтеза цитокинов. Опубликована серия работ, в которых продемонстрирована роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника и индукции гемоксигеназы-1, обуславливавшая клиническую эффективность применения солей висмута у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК [47].

Двойное слепое, рандомизированное сравнительное исследование показало эквивалентный терапевтический эффект при лечении левостороннего язвенного колита клизмами с висмутом по сравнению с клизмами 5-аминосалициловой кислоты [48]. А несколько исследований сообщили о 60%-ной

эффективности лечения висмутом в клизмах при резистентном к обычной терапии язвенном колите с поражением дистальных отделов [49].

Пероральный висмут оказался эффективен при микроскопическом колите: разрешение диареи было достигнуто в 92 % случаев за 8 недель применения препарата, а при последующем наблюдении в течение 7–28 месяцев 75 % больных терапия не понадобилась. Авторы отметили отсутствие побочных эффектов терапии [50].

Побочные эффекты препаратов висмута

Большинство соединений висмута нетоксичны, поскольку при попадании в пищеварительный тракт подвергаются гидролизу с образованием малорастворимых продуктов, не всасывающихся через стенки желудочно-кишечного тракта. Биодоступность у ВТД составляет 0,2–0,5 % от введенной дозы [51].

Несмотря на то, что висмут относится к категории тяжелых металлов, он является умеренно токсичным элементом. По индексу безопасности относится к III классу — малотоксичным, малоперильным препаратам. Некоторые источники даже называют висмут «самым безобидным» тяжелым металлом [26].

Средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л. Резорбированный висмут выделяется с мочой. Длительный прием препаратов висмута в больших дозах может вызвать симптомы «висмутовой» энцефалопатии (особенно у больных с нарушением функции почек) [27]. На основании анализа 945 клинических случаев было доказано, что побочные эффекты возникают лишь при применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительного (2–20 лет и более) времени [52].

Чрезмерное потребление солей висмута в течение долгого времени может привести к потемнению языка и зубов, усталости, изменению настроения и ухудшению психического статуса [28]. Очень редко они могут вызвать запоры, а также взаимодействовать с теофиллином и дигоксином. Важно отметить, что все сообщенные токсические эффекты висмута были обнаружены после передозировки соединениями висмута *in vivo* или использования очень высоких концентраций *in vitro* [28]. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом является потемнение стула за счет образования сульфида висмута. Это явление не оказывает вредного воздействия на здоровье и имеет временный характер — оно полностью обратимо и исчезает после прекращения лечения.

Литература / References

1. Buono J.L., Carson R.T., Flores N.M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):35. DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2
2. Frändemark Å., Törnblom H., Jakobsson S., Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1540–9. DOI: 10.1038/s41395-018-0262-x

Заключение

Применение препаратов висмута является одним из подходов в лечении и профилактике пациентов с диарейным вариантом СРК. Висмут потенциально полезен для облегчения диареи в различных ситуациях, включая не только СРК, но и диарею путешественников, микроскопический колит, желудочно-кишечные инфекции, рак и последствия химиотерапии. Помимо купирования диареи, ВТД приводит к улучшению микробного профиля в основном за счет снижения концентрации условно-патогенных микроорганизмов и вторичного роста нормальной микрофлоры. При этом эффект висмута сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии.

Кроме монотерапии также целесообразно использовать комбинацию нескольких препаратов, что может стать более предпочтительным подходом в лечении.

Например:

- комбинация ВТД (120 мг 2 раза в день) с мебеверином в течение 4 недель привела к достоверному уменьшению симптомов боли [44];
- комбинация ВТД (120 мг 3 раза в сутки) и мебеоспазмила (по 1 капсуле 3 раза в сутки) привела к 90%-му клиническому эффекту [42];
- комбинация ВТД (120 мг 2 раза в сутки) совместно с месалазином (по 2 г в сутки) в течение 6 месяцев привела к значительному улучшению терапии функциональных заболеваний ЖКТ, сопровождающихся вздутием [43].

При выборе препарата следует принять во внимание, что отличия в технологии производства, структурных и физико-химических свойствах различных препаратов висмута могут оказывать существенное воздействие на реализацию указанных эффектов. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано десять препаратов висмута трикалия дицитрата, в том числе препарат Улькавис® (KRKA).

Сравнительный анализ препарата Улькавис® и оригинального препарата, проведенный в сертифицированном по европейским стандартам научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения), показал фармацевтическую эквивалентность, схожие структурные и физико-химические свойства двух таблетированных форм висмута трикалия дицитрата [53]. Продемонстрированная в клинических исследованиях терапевтическая эффективность препарата Улькавис® является залогом терапевтической эквивалентности данного воспроизведенного лекарственного средства [53].

3. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
4. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D., Keefer J., Lackner J.M., et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00218-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
5. Grover M., Kolla B.P., Pamarthy R., Mansukhani M.P., Breen-Lyles M., He J.P., et al. Psychological, physical, and sleep comorbidities and functional impairment in irritable bowel syndrome: Results from a national survey of U.S. adults. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245323. DOI: 10.1371/journal.pone.0245323
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
8. Donnachie E., Schneider A., Mehring M., Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut*. 2018;67(6):1078–86. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313713
9. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F., Moayyedi P., Collins S.M., et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010;59(5):605–11. DOI: 10.1136/gut.2009.202234
10. Pispatis S., Connor B.A., Riddle M.S. Updates on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management of postinfectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(5):411–8. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000666
11. World Health Organization. “Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)”. <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations>
12. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020. World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1-eng.pdf>
13. Shigemura J., Ursano R.J., Morganstein J.C., Kurosawa M., Benedek D.M. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281–2. DOI: 10.1111/pcn.12988
14. Alzahrani M.A., Alshamrani A.S., Ahmasani I.M., Alahmari F.S., Asiri A.H., Alshehri A.M., et al. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23711. DOI: 10.1097/MD.00000000000023711
15. Lazzerini M., Barbi E., Apicella A., Marchetti F., Cardinale F., Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10–1. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30108-5
16. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID2019 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15346. DOI: 10.1111/jgh.15346
17. Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *РМЖ*. 2020;6:45–8. [Golovanova E.V. Treatment modalities in functional gastrointestinal disorders in anxiety patients. *RMJ*. 2020;6:45–48. (In Russ.)].
18. Ивашкин В.Т., Шенгулин 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
19. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):12–6. [Bordin D.S., Kiryukova M.A., Shengeliya M.I., Kolbasnikov S.V. COVID-19 and gastrointestinal tract. Effective Pharmacotherapy 2020;16(15):12–16 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16
20. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–51. DOI: 10.1111/apt.15731
21. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388
22. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y., L., Zhan H., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
23. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
24. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V. L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
25. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062
26. Sun H., Zhang L., Szeto K.Y. Bismuth in medicine. *Met Ions Biol Syst*. 2004;41:333–78.
27. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача. *Лечащий врач*. 2016;2:60–4. [Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Bismuth drugs in the clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2016;2:60–4 (In Russ.)].
28. Thomas F., Bialek B., Hensel R. Medical Use of Bismuth: the Two Sides of the Coin. *J Clin Toxicol*. 2012;S3:004. DOI: 10.4172/2161-0495.S3-004
29. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallo drugs. *Acc Chem Res*. 2007;40(4):267–74. DOI: 10.1021/ar600001b
30. Islam A., Rodrigues B.L., Marzano I.M., Perreira-Maia E.C., Dittz D., Paz Lopes M.T., et al. Cytotoxicity and apoptotic activity of novel organobismuth (V) and organoantimony (V) complexes in different cancer cell lines. *Eur J Med Chem*. 2016;109:254–67. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.003
31. Yang N., Tanner J.A., Zheng B.J., Watt R.M., He M.L., Lu L.Y., et al. Bismuth complexes inhibit the SARS coronavirus. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2007;46(34):6464–8. DOI: 10.1002/anie.200701021
32. Wolf D.C., Wolf C.H., Rubin D.T. Temporal Improvement of a COVID-19-Positive Crohn's Disease Patient Treated With Bismuth Subsalicylate. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1298. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000725

33. Rendi-Wagner P., Kollaritsch H. Drug prophylaxis for travelers' diarrhea. Clin Infect Dis. 2002;34(5):628–33. DOI: 10.1086/338640
34. Steffen R. Worldwide efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of travelers' diarrhea. Rev Infect Dis. 1990;12 (Suppl 1):S80–6. DOI: 10.1093/clinids/12.supplement_1.s80
35. Brum J.M., Gibb R.D., Ramsey D.L., Balan G., Yacshyn B.R. Systematic Review and Meta-Analyses Assessment of the Clinical Efficacy of Bismuth Subsalicylate for Prevention and Treatment of Infectious Diarrhea. Dig Dis Sci. 2021;66(7):2323–35. DOI: 10.1007/s10620-020-06509-7
36. Budisak P., Abbas M. Bismuth Subsalicylate. [Updated 2020 Nov 26]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560697/>
37. Pitz A.M., Park G.W., Lee D., Boissy Y.L., Vinjé J. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. Gut Microbes. 2015;6(2):93–100. DOI: 10.1080/19490976.2015.1008336
38. Senderovich H., Vierhout M. Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management? Rambam Maimonides Med J. 2021;12(1):e0002. Published 2021 Jan 19. DOI: 10.5041/RMMJ.10422
39. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Синдром диареи и препараты висмута. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008;1:42–7. [Osipenko M.F., Bikbulatova E.A. Diarrhoea syndrome and bismuth drugs. Effective Pharmacotherapy in Gastroenterology. 2008; 1: 42-47. (In Russ.)].
40. Пушкина А.В., Авалуева Е.Б., Данилова И.А., Лапинский И.В., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В. и др. Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Лечащий врач. 2016;6:81–5. [Pushkina A.V., Avalueva E.B., Danilova I.A., Lapinskiy I.V., Tkachenko E.I., Skazyvaeva E.V. et al. Bismuth tripotassium dicitrate in therapy for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Lechashchiy Vrach. 2016; 6:81–5 (In Russ.)].
41. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диареи. РМЖ. 2006;2:3–6. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Bismuth tripotassium dicitrate in treatment of diarrhoea-predominant postinfectious IBS. RMJ. 2006;2:3–6 (In Russ.)].
42. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Похальская О.Ю., Колганова А.В., Нахарбекова Р.С., Иванов А.П. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (де-нола) — перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей. Клин мед. 2008;10:47–52. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Pokhalskaya O.Yu., Kolganova A.V., Nakharbekova R.S., Ivanov A.N. et al. Use of bismuth tripotassium dicitrate (de-nol) as promising pathogenetic therapy in irritated bowel syndrome with diarrhoea. Klin. Med. 2008; 10: 47–52 (In Russ.)].
43. Alavinejad P., Hashemi S.J., Hajiani E. Low Dose Mesalazine Plus Bismuth Regimen and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Patients with Bloating: A Quasi-Experimental Study. Jundishapur J Chronic Dis Care. 2016;5(4):e35043. DOI: 10.17795/jjcd-35043
44. Daghighzadeh H., Memar A., Mohamadi Y., Rezakhani N., Safazadeh P., Aghaha S.A., et al. Therapeutic Effects of Low-dose Bismuth Subcitrate on Symptoms and Health-related Quality of Life in Adult Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Trial. J Res Pharm Pract. 2018;7(1):13–21. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_17_56
45. Хомерики Н.М., Морозов И.А. Особенности цитопroteкции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута. Медицинский Совет. 2017;11:112–9. [Khomeriki N.M., Morozov I.A. Gastric cytoprotection and selected pharmacological aspects of bismuth drugs. Medical Council. 2017;(11):112–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-112-119
46. Konturek S.J., Radecki T., Piastucki I., Brzozowski T., Drozdowicz D. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralose. Role of endogenous prostaglandins. Gut. 1987;28(2):201–5. DOI: 10.1136/gut.28.2.201
47. Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B.J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors. Gut. 2000;47(6):771–8. DOI: 10.1136/gut.47.6.771
48. Pullan R.D., Ganesh S., Mani V., Morris J., Evans B.K., Williams G.T., et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial. Gut. 1993;34(5):676–9. DOI: 10.1136/gut.34.5.676
49. Ryder S.D., Walker R.J., Jones H., Rhodes J.M. Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 1990;4(4):333–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1990.tb00480.x
50. Fine K.D., Lee E.L. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. Gastroenterology. 1998;114(1):29–36. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70629-8
51. Phillips R.H., Whitehead M.W., Lacey S., Champion M., Thompson R.P., Powell J.J. Solubility, absorption, and anti-Helicobacter pylori activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: in vitro data do not predict in vivo efficacy. Helicobacter. 2000;5(3):176–82. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2000.00028.x
52. Висмутсодержащие препараты в гастроэнтерологии. Здоровье Украины. 2009;13–14:64–5. [Bismuth-containing drugs in gastroenterology. Health of Ukraine. 2009;13–14:64–5 (In Russ.)].
53. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В. Препараты висмута трикалия дицитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности. Медицинский алфавит. 2019;1(6):23–8. [Simanenkova V.I., Bakulina N.V., Tikhonov S.V. Bismuth tripotassium dicitrate: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy. Medical alphabet. 2019;1(6):23–8 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28

Сведения об авторе

Ильчишина Татьяна Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника» (ООО «Меди Ком»).
Контактная информация: ita17@mail.ru;
195279, г. Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

Information about the author

Tatyana A. Ilchishina — Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Medical Holding “SM-clinic” (“Med Kom”).
Contact information: ita17@mail.ru;
195279, St. Petersburg, Udarnikov ave., 19/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

Поступила: 06.05.2021 Принята: 14.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 06.05.2021 Accepted: 14.06.2021 Published: 15.07.2021



Диагностика MALT-лимфомы желудка в практике гастроэнтеролога, клиническое наблюдение

Э.Я. Селезнева, Н.А. Щербакова*, Ю.В. Эмбутниекс, Е.В. Быстровская, С.Г. Хомерики

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение, демонстрирующее сложность диагностики MALT-лимфомы желудка в форме инфильтративно-язвенного поражения.

Основные положения. Пациент 60 лет госпитализирован в Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова с болью в эпигастральной области и снижением массы тела на 18 кг за последние 4 месяца. В анамнезе — неоднократные амбулаторные эндоскопические исследования, выявившие язвенное, а в последующем инфильтративно-язвенное поражение желудка, причина которого не была установлена. Комплексное обследование (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), эндосонография (эндо-УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), морфологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ)) позволило установить диагноз MALT-лимфомы желудка с поражением парагастральных и внутрибрюшных лимфатических узлов по Лугано IIE. На первом этапе лечения проведена эрадикационная терапия 1-й линии (рабепразол 20 мг × 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день, кларитромицин 500 мг × 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг × 2 раза в день — в течение 14 дней). Учитывая распространенность и стадию процесса, гематологом рекомендовано проведение 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме RCHOP.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует, что для дифференциального диагноза язвенных и инфильтративно-язвенных поражений желудка решающую роль имеет эндоскопическое исследование с прицельной биопсией с последующим морфологическим, ИГХ исследованиями, EUS (с целью оценки глубины инвазии), МСКТ (для определения распространенности процесса).

Ключевые слова: MALT-лимфома желудка, *H. pylori*, эрадикационная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Селезнева Э.Я., Щербакова Н.А., Эмбутниекс Ю.В., Быстровская Е.В., Хомерики С.Г. Диагностика MALT-лимфомы желудка в практике гастроэнтеролога, клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):60–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-60-67>

Diagnosing MALT Gastric Lymphoma in Gastroenterologist's Practice, a Clinical Observation

Elmira Ya. Selezneva, Natalya A. Shcherbakova*, Yuliya V. Embutnieks, Elena V. Bystrovskaya, Sergey G. Khomeriki
Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical case description to highlight challenges in diagnosing MALT lymphoma presented in infiltrative ulcerative lesions.

Key points. A 60-yo patient was admitted to the Loginov Moscow Clinical Scientific Centre with epigastric pain and an 18 kg weight loss over past 4 months. A history of repeated outpatient endoscopic examinations revealing subsequently ulcerative and infiltrative ulcerative gastric lesions of unestablished origin. A complex examination combining oesophagogastroduodenoscopy (OGDS), endosonography (EUS), multislice computed tomography (MSCT), morphological and immunohistochemical (IHC) assays elicited the MALT gastric lymphoma IIE stage involving para-gastric and intraperitoneal lymph nodes. The first treatment stage included line-1 eradication therapy, rabeprazole 20 mg x 2 times a day, amoxicillin 1000 mg x 2 times a day, clarithromycin 500 mg x 2 times a day, bismuth tripotassium dicitrate 240 mg x 2 times a day — for 14 days. Accounting for the process prevalence and stage, six courses of R-CHOP polychemotherapy (PCT) were ordered by haematologist.

Conclusion. This observation demonstrates a targeted-biopsy endoscopic examination followed by morphological, IHC, EUS (for invasion depth) and MSCT (for process advancement) assays to be decisive in differential diagnosis of ulcerative and infiltrative ulcerative gastric lesions.

Keywords: MALT gastric lymphoma, *H. pylori*, eradication therapy

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

For citation: Selezneva E. Ya., Shcherbakova N.A., Embutnieks Yu.V., Bystrovskaya E.V., Khomeriki S.G. Diagnosing MALT Gastric Lymphoma in Gastroenterologist's Practice, a Clinical Observation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):60–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-60-67>

Введение

MALT-лимфома желудка впервые была описана в 1983 году британскими морфологами P. Isaacson и D. Wright. MALT-лимфома поражает желудочно-кишечный тракт в 50 %, преимущественно желудок (50–70 %), и встречается в 4 % от всех первичных опухолей [1]. По распространенности MALT-лимфома составляет ~7,5 % неходжкинских лимфом. В мире распространенность заболевания оценивается в 1–1,5 случая на 100 000 населения, средний возраст больных составляет 50–60 лет, соотношение мужчин и женщин 1,2:2 [2].

Патогенетический механизм MALT-лимфомы желудка до конца не изучен [3]. Доказано, что MALT-лимфома желудка практически всегда развивается на фоне хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [4]. По данным S. Nakamura и соавт., примерно 90 % пациентов с MALT-лимфомой желудка инфицированы *H. pylori* [5]. Это подразумевает, что приблизительно 10 % MALT-лимфом желудка возникают независимо от инфекции *H. pylori* [6].

H. pylori стимулирует активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, цитокины которых приводят к пролиферации В-лимфоцитов и способствуют развитию лимфоидных фолликулов, агрегатов лимфоцитов в толще слизистой оболочки желудка. В дальнейшем это сопровождается формированием организованной лимфоидной ткани в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Очевидно, что не у всех пациентов с гиперплазией лимфоидной ткани вероятно развитие MALT-лимфомы желудка.

Известно, что развитие MALT-лимфомы желудка обусловлено генетическим факторами и степенью вирулентности *H. pylori*. Описано развитие аденокарциномы желудка в течение последующих 2–17 лет после проведенного лечения MALT-лимфомы, ассоциированной с *H. pylori*. Связывающим звеном патогенеза MALT-лимфом, как и рака желудка, является нарушение соотношения между митотической активностью и апоптозом генетически измененных клеток, индуцированное персистенцией *H. pylori*. В MALT-лимфоме описано наличие клеток нейроэндокринного происхождения. Данные клетки иммунопозитивны к хромогранину А и способны выделять цитокины, что свидетельствует об участии диффузной эндокринной системы в формировании не только хронического атрофического гастрита, но и MALT-лимфомы [6]. Атрофический мультифокальный гастрит ассоциируется с гиперплазией лимфоидной ткани в СОЖ, которая служит фоном для возникновения MALT-лимфомы желудка и является предиктором развития MALT-лимфомы.

В диагностике неходжкинских лимфом желудка обязательным и рутинным методом по-прежнему остается ЭГДС с проведением биопсии при обнаружении язвенных, инфильтративных и полипозных образований. Определены эндоскопические критерии лимфом желудка, такие как мультицентричность поражения, полиморфизм эндоскопической картины, сохранение перистальтики стенок желудка на фоне их выраженного инфильтративного поражения. Для улучшения морфологической верификации диагноза, учитывая особенности роста и распространения лимфом желудка преимущественно в субэпителиальном слое, необходимо применение расширенных методов взятия материала, а именно — множественная щипцовая биопсия или эндоскопическая резекция слизистой и подслизистого слоев. Эффективность данных методов составляет 100 %, тогда как использование стандартных методов щипцовой биопсии позволяет установить диагноз неходжкинских лимфом желудка в 72,3 % [7].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения эндо-УЗИ, позволяющей определить границы, объем опухолевой инфильтрации стенки желудка и вовлеченность в процесс перигастральных лимфатических узлов [7, 8]. Критериями диагностики неходжкинских лимфом желудка служат преимущественное распространение опухоли из глубоких слоев слизистой оболочки по подслизистому слою стенки желудка, сохранение дифференциации слоев стенки желудка при мультицентричном поражении. Целесообразность использования эндо-УЗИ в качестве дополнительного уточняющего метода в диагностике лимфом желудка определяют высокая чувствительность — 97,8 % и специфичность — 69,2 % [7].

Для оценки состояния стенки желудка, оценки системности опухолевого процесса, а также уточнения прорастания опухолевого инфильтрата в смежные структуры требуется проведение МСКТ шеи, органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза [9].

При световой микроскопии биоптатов СОЖ для MALT-лимфомы характерны такие морфологические признаки, как плотный лимфоидный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки, образование фолликулоподобных скоплений лимфоцитов с герминативными центрами, рассеянные трансформированные бласты в инфильтрате [10]. Окончательный диагноз устанавливается на основании ИГХ исследования биоптата. Диагностика *H. pylori* проводится одним из референтных методов [11].

Согласно Клиническим рекомендациям «Лимфома маргинальной зоны» 2020 г. [Clinical guidelines “Marginal zone lymphoma” 2020]

желательно дополнительное исследование транслокации t (11;18), которая может быть обнаружена у 1/3 больных MALT-лимфомой, методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Наличие этой транслокации позволяет выявить пациентов с резистентностью к антибактериальной терапии [9, 12].

В настоящее время, стадирование лимфом желудка осуществляется с помощью системы Ann-Arbor в модификации Lugano: предложенные классификации основаны на определении распространения первичной опухоли и глубины инфильтрации и служат для определения терапевтической тактики [13].

Определение тактики лечения MALT-лимфом зависит от стадии заболевания, то есть распространенности процесса. У пациентов с локализованной формой MALT-лимфомы первой линии лекарственной терапии служит эрадикация *H. pylori* по стандартным схемам, за исключением пациентов с транслокацией t(11;18) [14, 15]. После проведения эрадикационной терапии 1-й линии рекомендуется в сроки до 3 месяцев от начала лечения выполнить ЭГДС с использованием морфологического метода определения *H. pylori* [9, 15]. При условии морфологической регрессии MALT-лимфомы и успешной эрадикации *H. pylori* необходимо динамическое наблюдение через 6 месяцев от начала терапии, а в дальнейшем два раза в год. Пациентам, не ответившим на эрадикационную терапию 1-й линии, требуется проведение эрадикации *H. pylori* с использованием схем 2-й линии. Неэффективность применения 2-й линии эрадикационной терапии указывает на необходимость применения посева *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам. Для пациентов с резистентностью к антихеликобактерной терапии методом выбора является лучевая терапия [15]. Проведение полихимиотерапии (ПХТ) показано пациентам с MALT-лимфомами, которые не ответили на эрадикационную и лучевую терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания (режимы, рекомендованные при фолликулярной лимфоме 1–2-го цитологического типа) [16].

Клиническое наблюдение

Больной Э., 60 лет, проживающий в г. Тюмени, поступил в МКНЦ им. А.С. Логинова в августе 2019 г. При поступлении предъявлял жалобы на боль в эпигастриальной области без четкой связи с приемом пищи, изжогу, тошноту, отрыжку, снижение аппетита и массы тела на 18 кг за последние 4 месяца, слабость.

Из анамнеза известно, что в 2018 г. впервые отметил появление боли в эпигастриальной области, изжоги, отрыжки, тошноты. При ЭГДС по месту жительства — выявлен язвенный дефект в области угла желудка по малой кривизне размерами 15–18 мм в диаметре, с глубоким дном, выполненным фибрином и грануляциями. Края язвы в виде

грануляционного вала с выраженным периульцерозным отеком СОЖ. Быстрый уреазный тест: *H. pylori* положительный. Амбулаторно проведена терапия ингибиторами протонной помпы, эрадикационная терапия не проводилась. При контрольной ЭГДС наблюдалась положительная динамика в виде рубцевания язвенного дефекта. Биопсия из краев язвенного дефекта не проведена как при первичном эндоскопическом обследовании, так и при контрольном. В дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно, однако в мае 2019 г. возобновились боли в эпигастриальной области, в связи с чем проходил обследование в городской клинической больнице г. Москвы. При ЭГДС — в области угла желудка инфильтративные изменения СОЖ диаметром 4,0×4,5 см с изъязвлениями размерами 0,5–0,6 см, покрытые фибрином. Отмечается конвергенция складок по направлению к области инфильтрации, выполнена множественная щипцовая биопсия. По результатам морфологического исследования — опухолевого компонента в препарате не представлено, картина подострого неспецифического атрофического гастрита, гистологическое исследование для определения *H. pylori* не проведено.

При МСКТ органов брюшной полости с контрастированием выявлены циркулярное утолщение стенки желудка в антральном и пилорическом отделах, лимфаденопатия (в парагастральной клетчатке по малой кривизне два лимфоузла размерами до 23×17 и 18×13 мм, внутрибрюшные лимфоузлы). Высказано предположение о раке с метастазированием в парагастральные и внутрибрюшные лимфоузлы.

Для уточнения диагноза пациент госпитализирован в дневной стационар МКНЦ им. А.С. Логинова.

При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Рост — 165 см, вес — 58 кг. Индекс массы тела — 21,3 кг/м².

Кожные покровы обычной окраски, чистые. Склеры обычной окраски. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС = 68 ударов в мин. АД = 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания. При пальпации безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9×8×7 см. Селезенка пальпируется (размеры 11×5×15 см). Симптом поколачивания в поясничной области отрицателен с двух сторон.

Данные клинико-лабораторных исследований в пределах референсных значений. Отмечается повышение уровня СА 19-9 до 83,5 Ед/л (при норме от 0 до 34 Ед/мл).

По результатам ЭГДС (рис. 1): в нижней трети тела желудка по малой кривизне определяется

конвергенция складок с наличием поверхностных линейных изъязвлений, покрытых фибрином. В проекции угла желудка «обрыв» складок, слизистая плотная, ригидная при инструментальной пальпации. Взята множественная щипцовая биопсия пораженных участков слизистой оболочки. Просвет на уровне угла желудка деформирован, циркулярно сужен до 3–4 см. Перистальтика в данной области не прослеживается. В препилорическом отделе желудка слизистая гиперемирована, складки эластичные. Заключение: Эндоскопическая картина инфильтративного поражения желудка (лимфома?, диффузно-инфильтративный тип рака желудка?). С целью оценки глубины инвазии рекомендовано выполнить EUS.

По данным эндо-УЗИ (рис. 2) стенка верхней и средней трети тела и препилорического отдела желудка структурная, пятислойная, дифференциация слоев не нарушена. В проекции угла и нижней трети тела желудка по малой кривизне определяется утолщение стенки желудка до 9–10 мм преимущественно за счет деформированного мышечного и подслизистого слоев. Внутренний контур стенки неровный (рубец), наружный — четкий, ровный. Заключение: сонографические признаки локального утолщения и деформации мышечного и подслизистого слоев нижней трети тела желудка с переходом на угол желудка, дифференциальный диагноз между рубцовыми постязвенными изменениями стенки и инфильтративным процессом.

При трансабдоминальном ультразвуковом сканировании — диффузные изменения печени. Липоматоз желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы. Незначительное увеличение селезенки ($S = 60$ кв. см). При УЗИ периферических лимфатических узлов эхо-признаков лимфаденопатии не выявлено.

Для оценки распространенности патологического процесса, учитывая данные ЭГДС и эндо-УЗИ, была проведена МСКТ органов брюшной полости и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (рис. 3а, б). При МСКТ: отмечается неравномерное циркулярное утолщение стенки желудка до 11 мм в антральном и пилорическом отделах с распространением на привратник с признаками накопления контрастного препарата. Парагастральная клетчатка инфильтрирована на уровне образования. Визуализируются измененные лимфоузлы: в малом сальнике и по ходу левой желудочной артерии до 12 мм, вдоль общей печеночной артерии — до 7 мм, инфрапилорические — до 10 мм, вдоль правой желудочно-сальниковой артерии — до 5 мм. Печень не увеличена, размерами 203×108×175 мм, форма и положение не изменены. Селезенка увеличена до 112×47×154 мм, структура ее однородна, контуры ровные четкие, плотность 43 ед Н, параметры контрастирования обычные. Заключение: МСКТ-картина опухоли выходного отдела желудка (Сг тип IV по Borrmann) с распространением

на парагастральную клетчатку, со вторичной регионарной лимфаденопатией. Спленомегалия. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

По результатам морфологического исследования (рис. 4) — хронический гастрит умеренной степени активности, *H. pylori* (++) с очаговой гиперплазией, наличием эпителизирующихся эрозий.

Выполнено ИГХ-исследование (рис. 5–7). При окраске толудиновым синим выявлено обсеменение *H. pylori*. Гиперплазия и участки дистрофии, десквамации клеток поверхностного эпителия. Собственная пластинка с умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами и лимфоэпителиальными ШИК-негативными комплексами, состоящими из мелких и средних клеток с гиперхромными ядрами, скудной базофильной

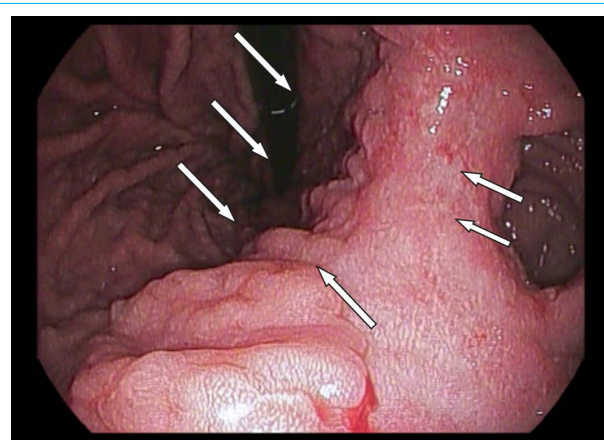


Рис. 1. Инфильтративное поражение слизистой оболочки угла желудка

Fig. 1 Infiltrative mucosal lesion of gastric angle

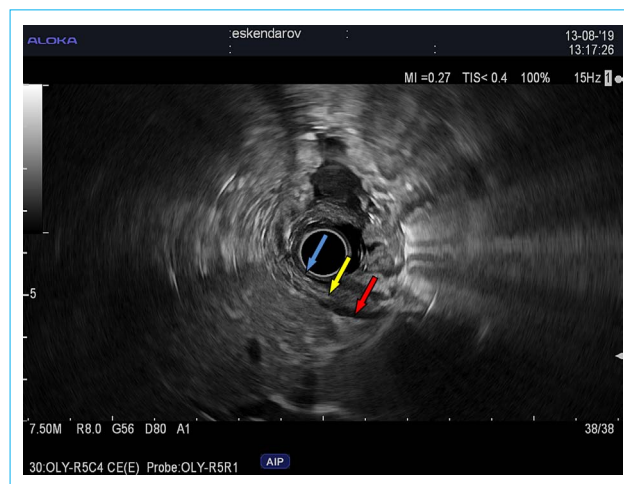


Рис. 2. EUS картина стенки желудка (утолщенные и деформированные слизистый (синяя стрелка), подслизистый (желтая стрелка) и мышечные (красная стрелка) слои)

Fig. 2. Gastric wall EUS. Thickened and deformed mucosa (blue arrow), submucosa (yellow arrow) and muscular layer (red arrow)

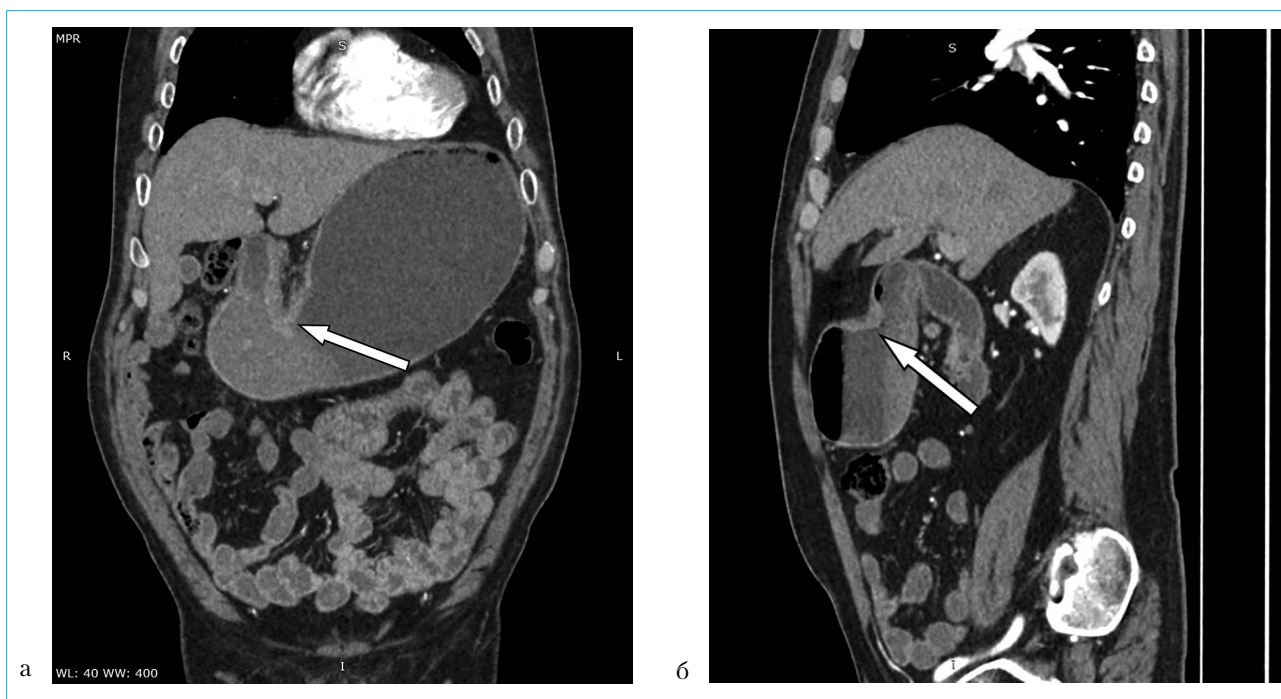


Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением: а — фронтальная плоскость. Циркулярное утолщение стенки желудка в антральном и пилорическом отделах желудка с распространением на привратник; б — сагитальная плоскость

Fig. 3. Abdominal contrast-enhanced MSCT. а — frontal plane. Gastric wall circular thickening in antral and pyloric portions advancing to pylorus; б — abdominal contrast-enhanced MSCT. Sagittal plane

цитоплазмой, не содержащие светлые центры размножения. Инфильтрат окружен реактивным микроокружением с преобладанием плазмочитов. При изучении ИГХ-микропрепаратов опухоли желудка с использованием антител к CD3, CD10, CD20, Bcl2, СКРan и Ki-67 в клетках опухоли определяется экспрессия CD20⁺ и Bcl2⁺. Реакция опухолевых клеток с CD10⁻, СКРan⁻ (выявляется в эпителиоцитах — внутренний положительный

контроль) отрицательная. Т-клетки CD3⁺ позитивные, расположены дискретно, в виде нечетко очерченных плотных скоплений. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 1 %. **Заключение:** Морфологическая картина с учетом иммунофенотипа опухоли желудка соответствует MALT-лимфоме.

На основании проведенного обследования был сформулирован диагноз: MALT-лимфома желудка

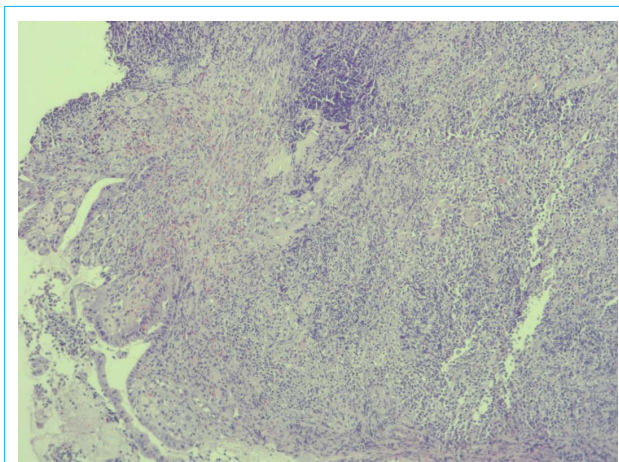


Рис. 4. Микрофотография СОЖ (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 4. Gastric mucosa, microphotograph, haematoxylin-eosin, ×100

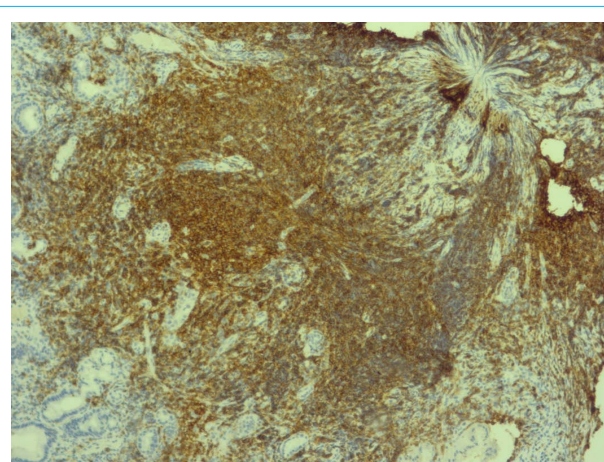


Рис. 5. ИГХ-микропрепарат опухоли желудка с использованием антител CD20 (×100)

Fig. 5. Gastric tumour, CD20 IHC assay microphotograph, ×100

с поражением парагастральных и внутрибрюшных лимфатических узлов по Лугано IIE.

В качестве первого этапа лечения пациенту была проведена эрадикационная терапия (рабепразол 20 мг × 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг × 2 раза в день, кларитромицин 500 мг × 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг × 2 раза в день — в течение 14 дней). Учитывая распространенность и стадию процесса, гематологом рекомендовано проведение 6 курсов программной химиотерапии по схеме RCHOP.

При контрольной ЭГДС (через 3 месяца от начала терапии) — рефлюкс-эзофагит. Эндоскопическая картина инфильтративного поражения желудка, морфологически верифицированного как лимфома. Положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевого поражения, подслизистой инфильтрации, уменьшения калибра складок. Рубцовая деформация желудка. Поверхностный гастрит. Взята биопсия. При гистологическом исследовании — хронический гастрит умеренной степени активности, *H. pylori* — отрицательный.

С целью оценки эффективности проводимой химиотерапии по схеме RCHOP онкогематологом рекомендована контрольная МСКТ ОБП (через 6 месяцев от начала лечения), по заключению которой при сравнении с предыдущим протоколом — утолщения стенок желудка не выявлено, отмечается уменьшение размеров пораженных лимфоузлов, новых образований в печени не выявлено.

Рекомендовано: наблюдение больного, контроль ЭГДС 1 раз в 6 месяцев, ПЭТ КТ 1 раз в 6 месяцев.

Обсуждение

Впервые язвенный дефект при гастроскопии у пациента был выявлен в 2018 г., быстрый уреазный тест диагностировал наличие *H. pylori*, однако биопсия из краев язвенного дефекта не проводилась как при первичном обследовании, так и при контрольном. При диагностике MALT-лимфомы необходимо учитывать, что наблюдаемые при данном заболевании эндоскопические изменения СОЖ схожи с воспалительными изменениями, характерными для целого ряда заболеваний верхних отделов ЖКТ, проявляющихся эрозивно-язвенными дефектами. Согласно клиническим рекомендациям РГА по диагностике и лечению язвенной болезни у взрослых 2020 г., при локализации язвенного дефекта в желудке рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим патоморфологическим исследованием, что позволяет исключить злокачественный характер поражения [17]. Пренебрежение значимостью данных рекомендаций могло повлиять на своевременную установку правильного диагноза. Кроме того, пациентам с язвой желудка

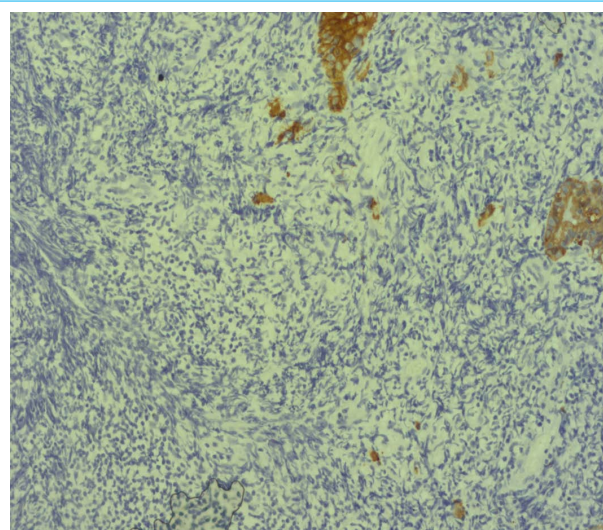


Рис. 6. ИГХ-микропрепарат опухоли желудка с использованием антител pan-CK (×200)

Fig. 6. Gastric tumour, pan-CK IHC assay microphotograph, ×200

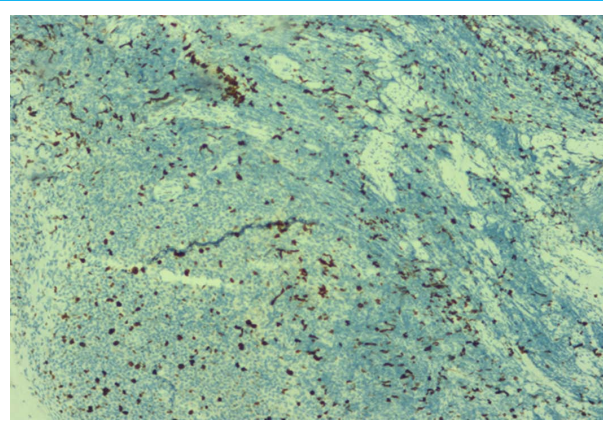


Рис. 7. ИГХ-микропрепарат опухоли желудка с использованием антител Ki-67 (×100)

Fig. 7. Gastric tumour, Ki-67 IHC assay microphotograph, ×100

рекомендуется выполнить контрольное эндоскопическое исследование с повторным взятием множественной щипцовой биопсии по окончании курса консервативного лечения. Выполнение данных стандартов обследования могло позволить верифицировать заболевание на год раньше. Также существенным недочетом на амбулаторном этапе явилось проведенное лечение ингибиторами протонной помпы без эрадикационной терапии *H. pylori*. На фоне антисекреторной терапии возможна временная эпителизация изъязвления с последующим ухудшением при прогрессировании заболевания, что и наблюдалось у нашего пациента. Через год появилась отрицательная эндоскопическая динамика в виде инфильтративно-язвенного поражения желудка. Несмотря на полученное морфологическое заключение

(отсутствие опухолевого компонента, картина подострого неспецифического атрофического гастрита), данные МСКТ с контрастированием (циркулярное утолщение стенки желудка, лимфаденопатия) позволили высказать предположение о наличии рака с метастазированием в парагастральные лимфоузлы.

Наличие в анамнезе длительно текущего язвенного процесса с последующим инфильтративным поражением желудка, полученные результаты комплексного обследования с применением ЭГДС с множественной щипцовой биопсией, эндо-УЗИ, МСКТ, морфологического и ИГХ-исследования позволили установить диагноз MALT-лимфомы желудка с поражением парагастральных и внутрибрюшных лимфатических узлов по Лугано IIE и назначить эрадикационную терапию *H. pylori* и программную химиотерапию по схеме RCHOP.

Литература / References

1. Salar A. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. Med Clin (Barc). 2019;152(2):65–71 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.006
2. Pereira M.-I., Medeiros J.A. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. World J Gastroenterol. 2014;20(3):684–98. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.684
3. Thieblemont C., Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30(1–2):109–17. DOI: 10.1016/j.beha.2017.01.002
4. Костоланова Ю.В., Давыдкин И.Л., Королева И.А., Осадчук А.М., Гриценко Т.А. MALT-лимфома желудка и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит: клинико-эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические сопоставления. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;1(35):98–105. [Kostulanova Yu.V., Koroleva I.A., Davydkin I.L., Osadchuk A.M., Gritsenko T. A.MALT-gastric lymphoma and chronic *H. Pylori*-associated gastritis: clinical and endoscopic, morphological and immunohistochemical comparisons. Siberian scientific medical journal. 2015;1(35):98–105 (In Russ.)].
5. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Лимфомы с первичным поражением желудка. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):95–103. [Danilenko A.A., Shahhtarina S.V., Falaleeva N.A. Lymphoma with primary lesions of the stomach. Clinical Hematology. 2020;13(1):95–103 (In Russ.)].
6. Asano N., Iijima K., Koike T., Imatani A., Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. World J Gastroenterol. 2015;21(26):8014–20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8014
7. Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Malikhova O.A. A modern strategy for comprehensive endoscopic diagnosis and monitoring of non-Hodgkin lymphomas of the stomach. The-sis. of doctor of medical sciences. Moscow, 2010 (In Russ.)].
8. Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Воробьев С.Л., Попова Е.А., Малихова О.В., Зейналова П.А. и др. MALT-лимфома и эрозивно-язвенные поражения желудка: современные подходы к дифференциальной диагностике и собственное клиническое наблюдение. Онкогематология. 2019;3(14):23–37. [Bakulin I.G., Bakulina N.V., Vorobyov S.L., Popova E.A., Malikhova O.V., Zeynalova P.A., et al. MALT-lymphoma and erosive-ulcerative lesions of the stomach: modern approaches to differential diagnosis and own clinical observation. Oncohematology. 2019;3(14):23–37 (In Russ.)].
9. Клинические рекомендации «Лимфома маргинальной зоны» 2020 г. [Clinical guidelines “Marginal zone lymphoma” 2020]. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/marginalnaja_zona.pdf
10. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М. и др. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2–4. [Kokosadze N.V., Probatova N.A., Kovrigina A.M., et al. Morphological diagnosis of gastric MALT lymphoma. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2009;10:2–4 (In Russ.)].
11. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori в клинической практике. Терапевтический архив. 2018;91(12):133–9. [Bordin D.S., Voynovan I.N., Kolbasnikov S.V., Embutnieks Yu.V. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in clinical practice. Therapeutic Archive. 2018;91(12):133–9 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000020
12. Liu H., Ruskon-Fourmestiaux A., Lavergne-Slove A., Ye H., Molina T., Bouhnik Y., et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet. 2001;357(9249):39–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03571-6
13. Zucca E., Arcaini L., Buske C., Johnson W.J., Ponzo M., Raderer M., et al. ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(1):17–29. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.010
14. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
15. Fischbach W. Gastric MALT lymphoma — Update on diagnosis and treatment. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2014; 28 (6): 1069-1077. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.006
16. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А. и др. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5–6. [Poddubnaya I.V., Osmanov E.A., Moskalenko O.A., et al. Clinical aspects of MALT lymphomas. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2009;10:5–6 (In Russ.)].

Заключение

1. Тактика ведения пациентов с язвенными поражениями СОЖ требует обширных знаний врача для проведения дифференциальной диагностики и остается сложной врачебной проблемой.

2. Стандартное эндоскопическое исследование при некоторых язвенных поражениях желудка не всегда позволяет дифференцировать характер патологического процесса. Необходимо комплексное обследование: эндоскопия с применением множественной щипцовой биопсии (в некоторых случаях резекция слизистой и подслизистой слоев) для морфологического исследования с ИГХ, эндо-УЗИ и МСКТ для оценки распространенности процесса.

3. С учетом этиопатогенеза первым этапом лечения *H. pylori*-ассоциированных MALT-лимфом желудка является проведение эрадикационной терапии.

17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктольных хирургов и Российского эндоскопического общества). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T. Maev I.V.,

Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(1):49–70 (In Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70

Сведения об авторах

Селезнева Эльмира Яватовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара Московского Клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: elmira.selezneva@mail.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3895-5964>

Щербак Наталья Алексеевна* — врач-гастроэнтеролог отделения дневного стационара Московского Клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: n.shcherbakova@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2419-7496>

Эмбутникс Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского Клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: y.embutnieks@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Быстровская Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделением диагностической эндоскопии Московского Клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: e.bystrovskaya@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Хомерик Сергей Германович — доктор медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии Московского Клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Контактная информация: s.homeriki@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Information about the authors

Elmira Ya. Selezneva — Dr. Sci. (Med.), Head of Day Care Hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: elmira.selezneva@mail.ru; 111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3895-5964>

Natalya A. Shcherbakova* — Gastroenterologist, Day Care Hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: n.shcherbakova@mknc.ru; 111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2419-7496>

Yuliya V. Embutnieks — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: y.embutnieks@mknc.ru; 111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Elena V. Bystrovskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre.

Contact information: e.bystrovskaya@mknc.ru; 111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>

Sergey G. Khomeriki — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, Loginov Moscow Clinical Scientific Centre. Contact information: s.homeriki@mknc.ru; 111123, Moscow, Shosse Entuziastov str., 86.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

Поступила: 31.10.2020 Поступила после доработки: 18.02.2021

Принята: 11.04.2021 Опубликована: 15.07.2021

Submitted: 31.10.2020 Revision received: 18.02.2021 Accepted: 11.04.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Инфекция *Clostridium difficile* у пациентки с COVID-19

А.И. Тимофеева, Ю.О. Шульпекова*, В.М. Нечаев, М.Р. Схиртладзе

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

Цель представления клинического наблюдения: обратить внимание на вероятность сложного происхождения диареи, температурной реакции и нейтрофильного лейкоцитоза при инфекции COVID-19 и на необходимость исключения инфекции *Clostridium difficile* у таких пациентов.

Основные положения. Пациентка 57 лет госпитализирована с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, общую слабость, полимиалгию, диарею до 3–4 раз в сутки (кашицеобразный стул без патологических примесей) в мае 2020 года. В начале заболевания диарея, по-видимому, была обусловлена собственно коронавирусной инфекцией и не носила тяжелого характера. На фоне применения антибиотиков и препаратов с потенциальной иммуносупрессорной активностью развилась водянистая диарея до 7–8 раз в сутки, в кале выявлены токсины А и В *C. difficile*. На 10-й день после завершения курса ванкомицина возник рецидив инфекции *C. difficile*, сопровождающийся повышением температуры тела, диареей и появлением нейтрофильного лейкоцитоза; по данным УЗИ и КТ установлены признаки колита. Обострение успешно купировано повторным курсом ванкомицина в сочетании с метронидазолом.

Заключение. Больные с инфекцией COVID-19 входят в группу риска клостридиального колита, поскольку получают массивную антибактериальную терапию, системные глюкокортикоиды и биологические препараты. Присоединение оппортунистической бактериальной инфекции *C. difficile* часто остается нераспознанным из-за потенциального сходства симптомов с таковыми при COVID-19. Алгоритм обследования больных с COVID-19 и диареей должен включать методики выявления *C. difficile*.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, *Clostridium difficile*, диарея, энтероколит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеева А.И., Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Схиртладзе М.Р. Инфекция *Clostridium difficile* у пациентки с COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):68–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73>

Clostridium difficile Infection in a COVID-19 Patient

Anastasiya A. Timofeeva, Yuliya O. Shulpekova*, Vladimir M. Nechaev, Manana R. Skhirtladze
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. The clinical observation highlights plausible compound origins of diarrhoea, fever and neutrophilic leucocytosis in COVID-19 and the rationale to exclude *Clostridium difficile* infection in such patients.

Key points. A 57-yo female patient was admitted in May 2020 with the complaints of 39 °C fever, general weakness, polymyalgia, diarrhoea to 3–4 times a day (mushy stool, no morbid inclusions). Initial diarrhoea was non-severe and likely triggered by the coronavirus infection. A background antibiotic and putative-immunosuppressive therapy proceeded with watery diarrhoea to 7–8 times a day and *C. difficile* toxins A and B detected in stool. The *C. difficile* infection relapsed on day 10 of vancomycin withdrawal and associated with elevated body temperature, diarrhoea and neutrophil leucocytosis; signs of colitis determined in ultrasound and CT. Exacerbation was successfully treated in a repeated metronidazole-combined vancomycin course.

Conclusion. Patients with COVID-19 are at risk of clostridial colitis due to massive antibiotic, systemic glucocorticoid and biologics-based therapy they receive. The opportunistic bacterial infection of *C. difficile* often proceeds undetected due to its potential mirroring of COVID-19 presentation. A screening algorithm in COVID-19 patients with diarrhoea should imply steps for *C. difficile* detection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, *Clostridium difficile*, diarrhoea, enterocolitis

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

For citation: Timofeeva A.A., Shulpekova Yu.O., Nechaev V. M., Skhirtladze M.R. *Clostridium difficile* Infection in a COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):68–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73>

Инфицирование SARS-CoV-2 в 2–50 % случаев сопровождается диареей, происхождение которой может быть обусловлено непосредственным поражением кишечного эпителия вирусом. Однако возможны и другие причины развития энтероколита у больных COVID-19, в частности оппортунистическая инфекция *Clostridium difficile* (код по МКБ-10 A04.7). Эта проблема весьма актуальна, поскольку значительная доля пациентов с COVID-инфекцией входит в группу высокого риска клостридиального колита. Риск этот обусловлен следующими факторами: 1) массивная антибиотикотерапия по поводу пневмонии; 2) применение средств биологической терапии (тоцилизумаб, сарилумаб), производных гидроксихлорохина и системных глюкокортикоидов, которые могут проявлять иммуносупрессорное действие; 3) наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек) у значительной доли пациентов [11]. Инфекция *C. difficile* не только ухудшает качество жизни пациентов, но и может утяжелять течение и прогноз инфекции COVID-19, и ее своевременная диагностика должна быть одним из краеугольных камней успешного комплексного лечения. В качестве иллюстрации мы приводим случай пациентки с коронавирусной инфекцией и присоединившимся клостридиальным колитом рецидивирующего течения.

Пациентка Ж., 57 лет, госпитализирована в Университетскую клиническую больницу № 2 21.05.2020 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, общую слабость, полимиалгии, диарею до 3–4 раз в сутки (кашицеобразный стул без патологических примесей). Пациентка контактировала с инфицированными COVID-19. Лихорадка появилась за 3 дня до поступления в клинику. В домашних условиях начата терапия цефтриаксоном 2 г в сутки без особого эффекта.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, кожа бледно-розовая, отеков нет. Индекс массы тела 36,3 кг/м². Частота дыхательных движений 20 в мин. SatO₂ 95 % при дыхании воздухом. Пульс ритмичный, 84 в минуту, АД 150/90 мм рт. ст. Перкуссия и аускультация легких и сердца не проводились в связи с эпидемиологической обстановкой. Существенных отклонений большинства лабораторных показателей крови и мочи не отмечено. Динамика показателей числа лейкоцитов, абсолютного содержания нейтрофилов и лимфоцитов, уровня С-реактивного белка, фибриногена и активности АЛТ представлены на рисунке 1.

На электрокардиограмме патологических изменений не выявлено. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) грудной клетки на момент госпитализации в S6 левого легкого отмечены участки уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями, в S7 правого легкого — участки уплотнения по типу фиброателектаза. Изменения соответствовали двусторонней полисегментарной пневмонии с 1-й степенью поражения паренхимы (справа — 10 %, слева — 25 %) (рис. 2А). Пациентка получала терапию азитромицином, цефтриаксоном, гидроксихлорохином, на этом фоне выраженность лихорадки и интоксикации несколько уменьшились. Однако при контрольных КТ на 5-й и 9-й дни пребывания в клинике отмечено увеличение объема пораженной паренхимы до 25–50 % справа и до 50 % слева, что соответствовало пограничному уровню между среднетяжелой и тяжелой степенью поражения (рис. 2Б). В плевральных полостях появилось небольшое количество выпота. Пациентка переведена на лечение левофлоксацином, добавлены дексаметазон и эноксапарин в профилактической дозе. В связи с сохранением лихорадки и интоксикации исследованы уровни прокальцитонина (незначительно превышал

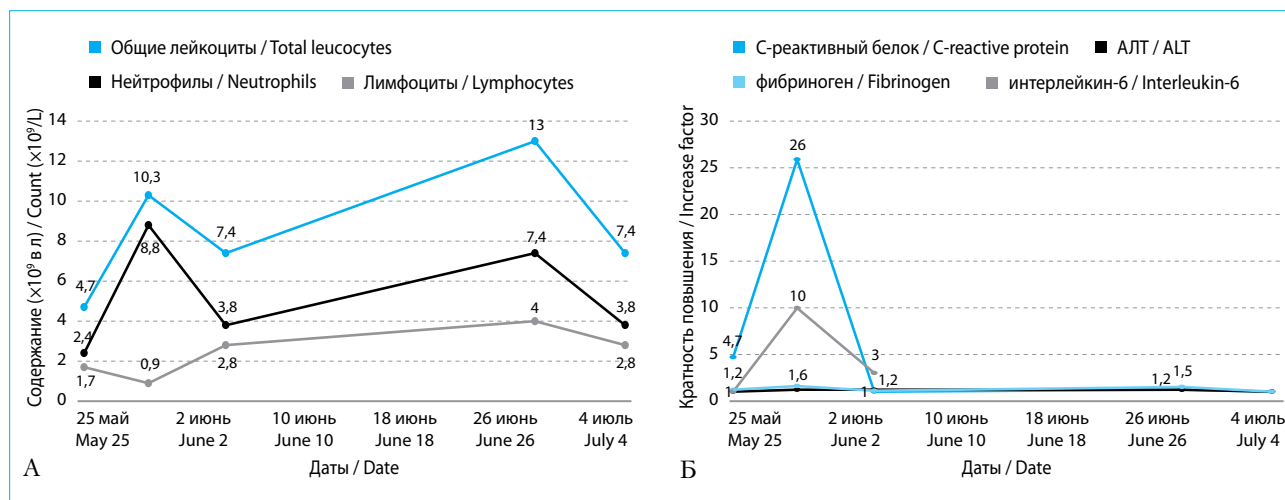


Рис. 1. Динамика основных лабораторных показателей в ходе болезни. А — показатели содержания лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов (×10⁹/л). Б — показатели уровня С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, активности АЛТ (кратность по отношению к верхней границе нормы)

Fig. 1. Main laboratory values in disease. А — Leucocyte, neutrophil and lymphocyte counts (×10⁹/L). Б — C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and ALT activity (increase factor of upper reference)

нормальный показатель) и интерлейкина-6 (10-кратно повышен), что послужило основанием для назначения сарилумаба (препарат человеческих моноклональных антител к интерлейкину-6). К 19-му дню пребывания в клинике при КТ отмечены признаки распространенной фибротической консолидации легочной паренхимы (рис. 2В).

Состояние пациентки значительно улучшилось: температура тела нормализовалась, исчезла одышка, SatO_2 возросла до 97 % при дыхании комнатным воздухом. В мазке из зева дважды получены отрицательные результаты полимеразной цепной реакции на РНК коронавируса. Однако за неделю до выписки у больной появилась водянистая диарея до 7–8 раз в сутки. В кале методом иммунофлюоресцентного анализа выявлены токсины А и В *C. difficile*. В соответствии с современными рекомендациями и с учетом среднетяжелого течения назначена терапия ванкомицином внутрь по 250 мг 4 раза в день в сутки с положительным эффектом — полная нормализация стула на 3-й день лечения [2].

По данным обследования и наблюдения в клинике установлен следующий клинический диагноз: **Основное заболевание:** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждена данными ПЦР от 21.05.2020) тяжелого течения. **Сопутствующие заболевания:** Гипертоническая болезнь II

стадии. Ожирение 2-й степени. **Осложнения:** Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. *C. difficile*-ассоциированный колит.

После выписки пациентке было рекомендовано продолжить прием ванкомицина в прежней дозе курсом общей продолжительностью в 14 дней. Спустя 10 дней после завершения терапии ванкомицином возобновилась водянистая диарея с частотой стула до 6–7 раз в сутки, сопровождавшаяся схваткообразной болью эпигастрии и повышением температуры тела до 38 °С. За это время пациентка похудела на 3 кг. Она самостоятельно принимала панкреатин, сорбенты и фуразолидон без эффекта. 29.06.2020 повторно госпитализирована в УКБ № 2. При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 37,5 °С, частота дыхательных движений 19 в минуту, SatO_2 95 %. РНК COVID-19 в мазке из зева не обнаружена. По данным КТ грудной клетки отмечена фаза консолидации воспалительного процесса с уменьшением объема поражения. Данных за острый воспалительный процесс не получено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружено утолщение стенки сигмовидной кишки до 3,5 мм с низкой дифференцировкой

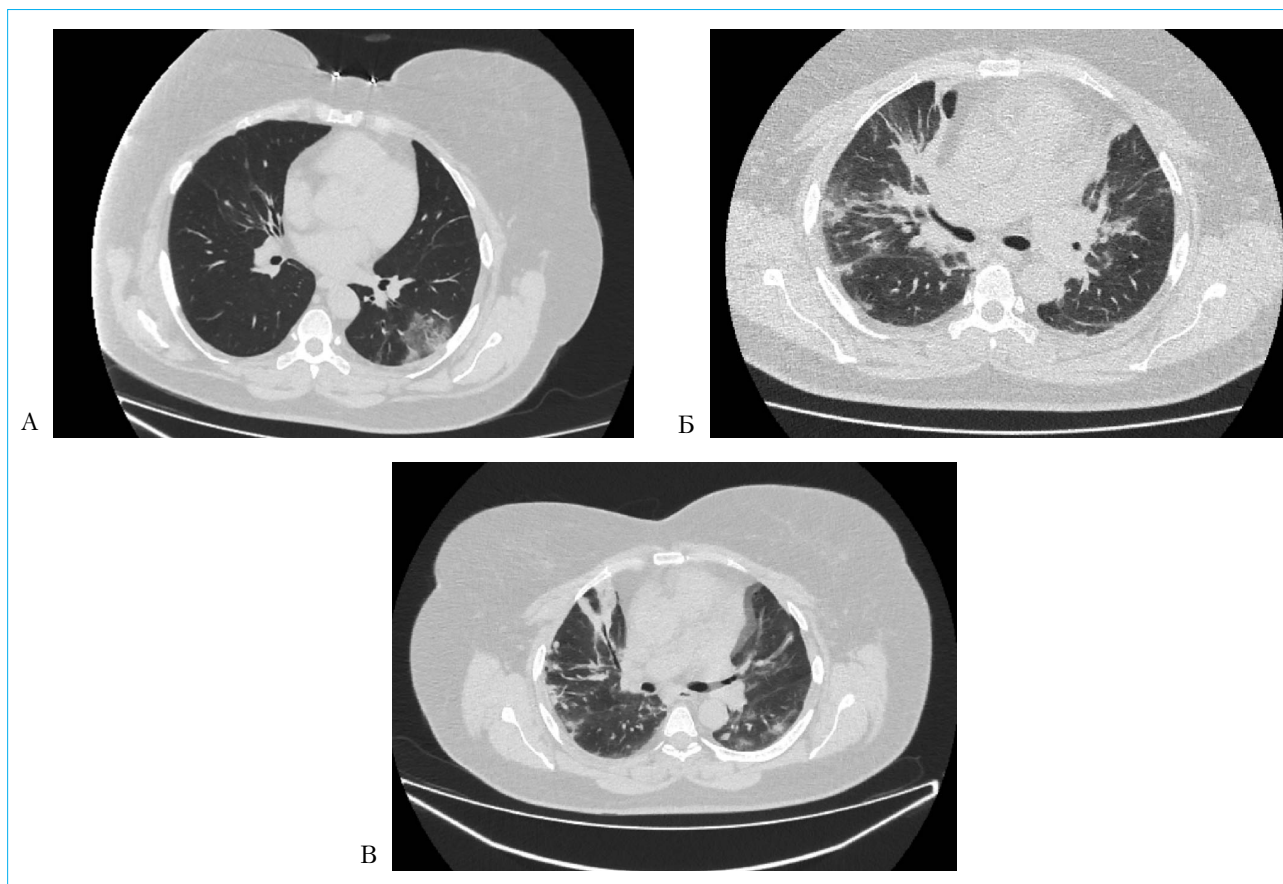


Рис. 2. Данные КТ грудной клетки в различные сроки пребывания в клинике. А — 1-й день; Б — 9-й день; В — 19-й день

Fig. 2. Chest CT at hospital days. А — Day 1; Б — Day 9; В — Day 19

на слои и снижением эхогенности мышечного слоя (рис. 3А). Проведена нативная КТ брюшной полости: утолщение стенок слепой и восходящей кишок до 9 и 7 мм соответственно, периколическая клетчатка в этих участках уплотнена. По ходу подвздошно-толстокишечной артерии визуализируются множественные лимфоузлы, наибольший размером до 15×14 мм (рис. 3Б).

В кале вновь обнаружены токсины А и В *C. difficile*. Согласно общепринятым критериям рецидив данного заболевания имел среднетяжелое течение. Проведена терапия ванкомицином по 250 мг 4 раза в день и метронидазолом по 500 мг 3 раза в день внутрь. На этом фоне через неделю достигнута

полная клиническая ремиссия и положительная динамика результатов КТ (07.07.2020 г.) и УЗИ кишечника (рис. 4).

На протяжении последующего двухмесячного наблюдения за пациенткой рецидивов заболевания не отмечено, что можно рассматривать как стойкую ремиссию. В контрольных анализах кала клостридиальные токсины А и В не выявлены.

Обсуждение

В рассматриваемом случае у пациентки с инфекцией COVID-19 происхождение диареи носило сложный характер. В начале заболевания послабление стула, по всей видимости, было обусловлено

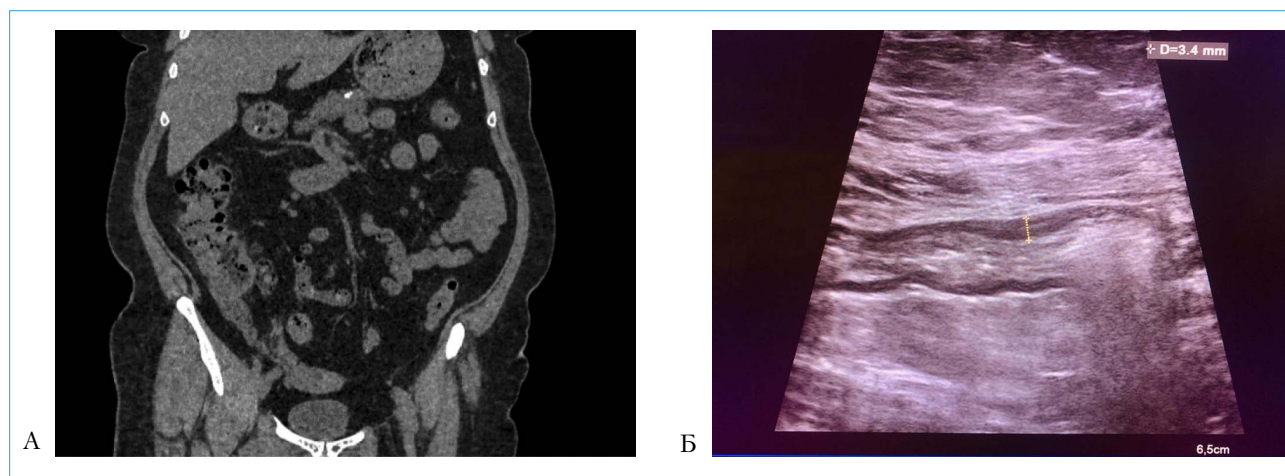


Рис. 3. Данные методов лучевой визуализации при повторной госпитализации: А — нативная КТ брюшной полости от 30.06.2020. Б — УЗИ кишечника от 30.06.2020. Стенки слепой, восходящей и сигмовидной кишок утолщены (показано стрелками)

Fig. 3. Radiation imaging at re-hospitalisation: A — Native abdominal CT of 30.06.2020. Б — Intestinal ultrasound of 30.06.2020. Caecum, ascending and sigmoid colon walls thickened (arrows)

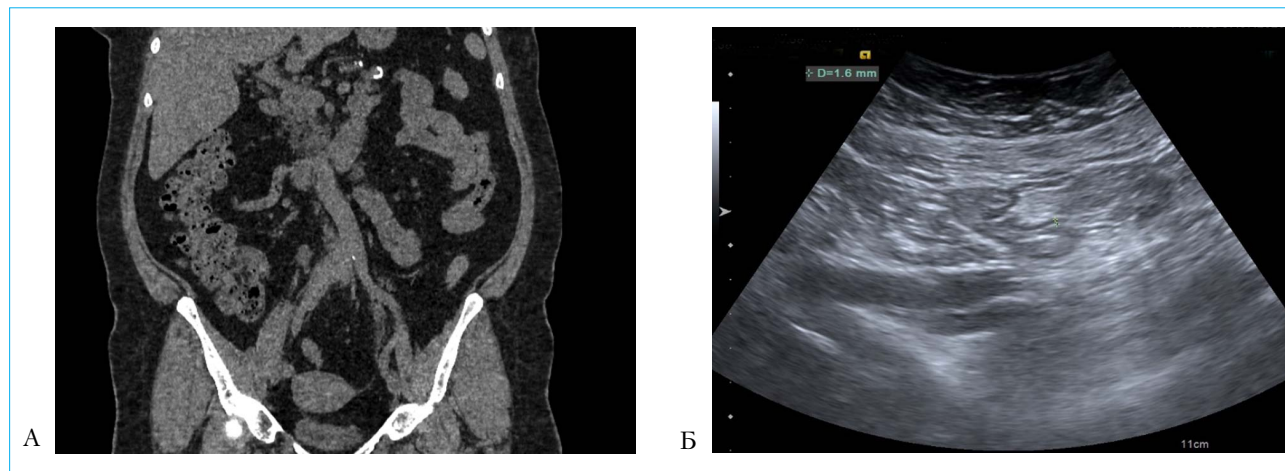


Рис. 4. Данные методов лучевой визуализации после проведения повторного курса антиклостридиальной терапии: А — нативная КТ брюшной полости от 07.08.2020. Б — УЗИ кишечника от 06.08.2020. Признаков воспаления стенки ободочной и прямой кишок не выявлено. Брыжеечной, забрюшинной и тазовой лимфаденопатии не выявлено

Fig. 4. Radiation imaging after repeated anti-clostridial therapy: A — Native abdominal CT of 07.08.2020. Б — Intestinal ultrasound of 06.08.2020. No signs of colonic and rectal wall inflammation. No mesenteric, retroperitoneal or pelvic lymphadenopathy

собственно коронавирусной инфекцией и носило мягкий характер. На фоне применения антибиотиков и препаратов с потенциальной иммуносупрессорной активностью диарея усилилась, была доказана клостридиальная инфекция. Позднее, несмотря на проведение курса терапии ванкомицином, отмечался рецидив инфекции *C. difficile*, при этом также отмечено повторное повышение температуры тела до 37,7 °C и появление умеренного нейтрофильного лейкоцитоза; по данным УЗИ и КТ установлены признаки колита. Обострение успешно купировано повторным курсом терапии ванкомицином с метронидазолом; по клиническим данным и данным методов визуализации признаки колита регрессировали. В данном случае клостридиальная инфекция, несмотря на рецидивирующую лихорадку и диарею, не сопровождалась другими системными нарушениями гомеостаза.

Диарея может выступать как одно из достаточно типичных проявлений коронавирусной инфекции, регистрируется с частотой от 2 до 50 %, и ее появление может предшествовать респираторным симптомам или следовать за ними [3, 4]. В системном обзоре и метаанализе средняя частота развития симптомов поражения желудочно-кишечного тракта у больных коронавирусной инфекцией оценена как 10,4 % (95 % ДИ 7,7–13,9) для диареи, 7,7 % (95 % ДИ 4,8–12,1) — для тошноты/рвоты, 6,9 % (95 % ДИ 3,9–11,9) — для дискомфорта/боли в животе [5]. Коронавирус взаимодействует с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и мембранно-связанной сериновой протеазой TMPRSS2, которые способствуют его проникновению в клетку. Эти рецепторы широко представлены не только в альвеоцитах, но и в эпителии тонкой и толстой кишок. Установлено, что вирус может реплицироваться в энтероцитах [6, 7]. Дополнительным подтверждением этому служит возможность фекально-орального пути заражения. Примерно у трети пациентов в кале определяется РНК SARS-CoV-2 даже после его элиминации из дыхательных путей [8]. Описан случай инфекции COVID-19 без пневмонии, но с развитием коронавирусного энтероколита и выделением вируса с калом еще в течение 2 недель после прекращения диареи [9]. Клинически коронавирусный колит проявляется кашицеобразной или водной диареей, диспепсическими явлениями, снижением аппетита. При вовлечении желудочно-кишечного тракта прогноз заболевания COVID-19 ухудшается за счет

более частого развития острого респираторного дистресс-синдрома, отношение шансов (ОШ) 2,96 [95 % ДИ 1,17–7,48]; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$ [10].

В то же время необходимо учитывать вероятность присоединения оппортунистической инфекции (в частности, *C. difficile*) у пациентов с инфекцией COVID-19, получающих антибиотики и глюкокортикостероиды, в особенности при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и хроническая болезнь почек. *C. difficile*-ассоциированная болезнь развивается вследствие подавления кишечной микробиоты и избыточной колонизацией *C. difficile*. Основными факторами вирулентности являются токсины А и В, вызывающие воспаление кишечной стенки с нарушением кишечного эпителиального барьера, выбросом провоспалительных цитокинов, апоптозом и некрозом эпителиоцитов [2]. Присоединение инфекции *C. difficile* значительно отягощает течение основного заболевания, нарушая функции различных органов, в связи с чем в практике стал применяться термин «*C. difficile*-ассоциированная болезнь», отражающий системный характер поражения. В экспериментах на животных показано, что циркулирующие гликозилированные формы токсинов А и В *C. difficile* порождают каскад внекишечных системных эффектов (повышение проницаемости легочных капилляров, развитие асептического альвеолита с консолидацией, накопление плеврального выпота и асцита; также зарегистрированы случаи развития острого панкреатита, миокардита, артрита) нередко с фатальным исходом [11–13]. Клостридиальная токсинемия сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , -6, -10, -12, фактора некроза опухоли α , хемоаттрактантов) [12, 14]. Своевременная клиническая диагностика *C. difficile*-ассоциированного колита у больных с COVID-19 затруднена из-за схожести симптоматики. Однако при компьютерной томографии на развернутой стадии удается визуализировать признаки поражения толстой кишки (утолщение ее стенки, воспалительные изменения в прилегающей клетчатке) [15]. Решающее значение для установления диагноза имеют выявление факторов риска инфицирования *C. difficile*, обнаружение в кале токсинов А и В (метод ИФА) или генетического материала микроорганизма (метод ПЦР, являющийся более предпочтительным), положительный ответ на антиклостридиальную терапию.

Литература / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 8 (03.09.2020). (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
3. Yang L., Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. Lancet Gastroenterol

- Hepatol. 2020;5(7):629–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30132-1
4. 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 Mar 17;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113.
 5. 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
 6. 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
 7. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631–7. DOI: 10.1002/path.1570
 8. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N., et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. Emerg Infect Dis. 2020;26(6):1337–9. DOI: 10.3201/eid2606.200301
 9. Hosoda T., Sakamoto M., Shimizu H., Okabe N. SARS-CoV-2 enterocolitis with persisting to excrete the virus for approximately two weeks after recovering from diarrhea: A case report. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(6):753–4. DOI: 10.1017/ice.2020.87. PMID: 32188528. PMCID: PMC7156577.
 10. Mao R., Qiu Y., He J.S., Tan J.Y., Li X.H., Liang J., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):667–78. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):e6.
 11. Marra A.R., Perencevich E.N., Nelson R.E., Samore M., Khader K., Chiang H.Y., Chorazy M.L., et al. Incidence and Outcomes Associated With Clostridium difficile Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1917597. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17597
 12. Steele J., Chen K., Sun X., Zhang Y., Wang H., Tzipori S., Feng H. Systemic dissemination of Clostridium difficile toxins A and B is associated with severe, fatal disease in animal models. J Infect Dis. 2012;205(3):384–91. DOI: 10.1093/infdis/jir748
 13. Steele J., Chen K., Sun X., Zhang Y., Wang H., Tzipori S., Feng H. Systemic dissemination of Clostridium difficile toxins A and B is associated with severe, fatal disease in animal models. J Infect Dis. 2012;205(3):384–91. DOI: 10.1093/infdis/jir748
 14. Rao K., Erb-Downward J.R., Walk S.T., Micic D., Falkowski N., Santhosh K., et al. The systemic inflammatory response to Clostridium difficile infection. PLoS One. 2014;9(3):e92578. DOI: 10.1371/journal.pone.0092578
 15. Guerri S., Danti G., Frezzetti G., Lucarelli E., Pradella S., Miele V. Clostridium difficile colitis: CT findings and differential diagnosis. Radiol Med. 2019;124(12):1185–98. DOI: 10.1007/s11547-019-01066-0

Сведения об авторах

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>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Нечаев Владимир Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

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>

Information about the authors

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>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Vladimir M. Nechaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

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>

Поступила: 28.02.2021 Принята: 26.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 28.02.2021 Accepted: 26.06.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ВЕБИНАРЫ РГА.

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии.

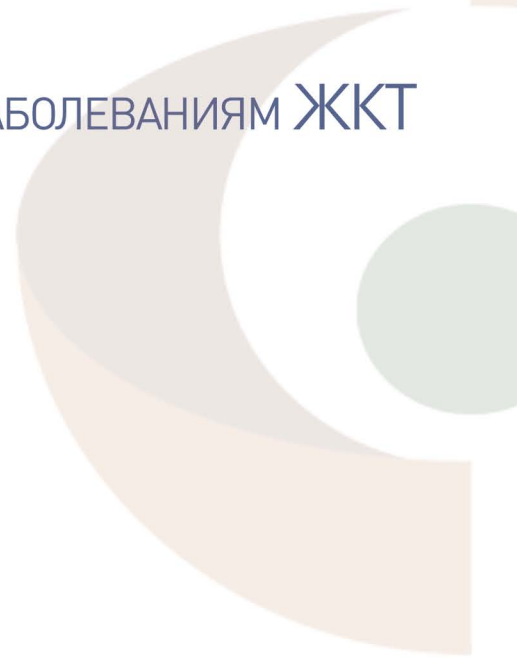
Онлайн. Регулярно.

Присоединяйтесь к нам и вы сможете:

- ПОЛУЧИТЬ АКТУАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖКТ
- ЗАДАТЬ СВОЙ ВОПРОС СПЕЦИАЛИСТУ
- ПОЛУЧИТЬ ЗАПИСЬ ВЕБИНАРА РГА

РАСПИСАНИЕ И РЕГИСТРАЦИЯ:

WWW.GASTRO.RU



РАЗОбратиться с кислотой более предсказуемо:

рН Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.¹

рН Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО® – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

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. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования RIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО® занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

