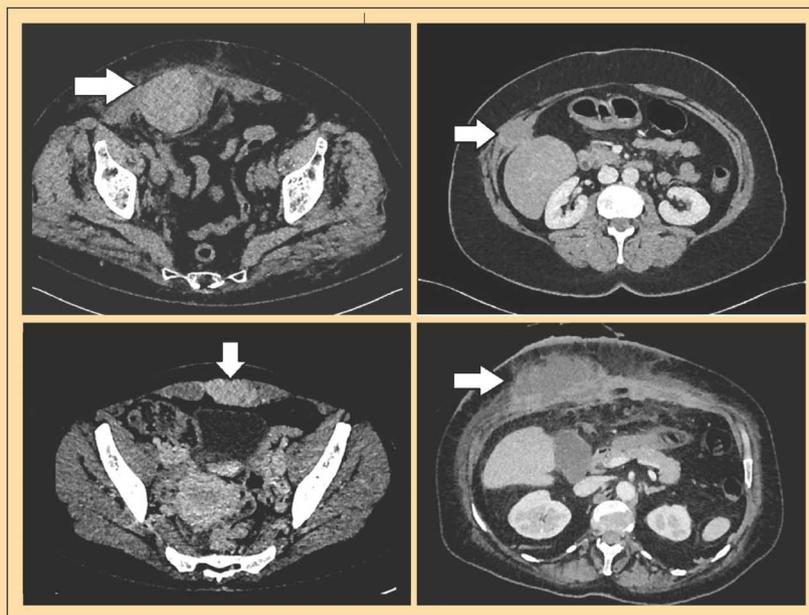




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Боль в передней брюшной стенке. Пояснения см. на С. 7–19
Anterior abdominal wall pain. See pp. 7–19

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 5 • Том 33 • 2023

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 распространяются по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография ООО «Печатный Дом», 127550, Москва, ул. Прянишникова, д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

© Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2023

Подписано в печать: 30.10.2023

«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://mcrbm.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, гастроэнтерологии и гепатологии, 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, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 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

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 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», 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, многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, 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», Москва, Россия

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

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

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

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, 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, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Полужкова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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), Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 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), 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», 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: «Pечатny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2023

Signed to print: 30.10.2023

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, Gastroenterology and Hepatology, 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Into-Sana Multifield Clinic, Odessa, 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of the 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Roman V. Maslennikov — Dr. Sci. (Med.), research assistant, department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the 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. Simanenkov — 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, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of the 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

<i>Долгушина А.И., Карпова М.И., Карпов И.А., Надточий Н.Б., Саенко А.А.</i> Боль в передней брюшной стенке	7
<i>Пономарь С.А., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г.</i> Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита	20
<i>Панин С.И., Нечай Т.В., Сажин А.В., Пузикова А.В.</i> Аналитический подход к выбору тематики научных исследований при желчнокаменной болезни и холецистите (обзор обзоров)	28

Оригинальные исследования

<i>Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Зайцев С.В., Лучина В.И., Мехтиев С.Н., Пешехонов С.Г., Полуэктова Е.А., Семенова Т.И., Серикова С.Н., Тарасова Г.Н., Труш Е.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Чернусь Н.П.</i> Пандемия COVID-19 и СРК. Результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Колофорт® в условиях реальной клинической практики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (ВЕСНА)	41
<i>Масленников Р.В., Васильева Е.В., Чипурик М.Л., Семикова П.А., Семенец В.В., Русскова Т.А., Ивашкин В.Т.</i> Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19	54
<i>Ганич Е.Г., Шукина О.Б.</i> Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания	65
<i>Анищенко М.А., Назмеев М.А., Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Рогов А.В., Зайнутдинов Р.Р., Мельникова А.С., Федоров Е.Д., Платонова Е.Н.</i> Применение L-ментола при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Проспективное рандомизированное двуцентровое исследование	78
<i>Ачкасов С.И., Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Клопков Н.И., Камаева З.З., Лебедева Е.Ю., Сагидова К.И.</i> Отдаленные результаты медикаментозного и хирургического методов ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при хронической анальной трещине (NCT03855046)	88

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

<i>Шептулин А.А., Работягова Ю.С.</i> Киотское международное согласительное совещание, посвященное анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода	98
--	----

Клинические наблюдения

<i>Буклис Э.Р., Кокина Н.И., Буверова Е.Л., Фельдшеров М.В., Комарова В.С., Ивашкин В.Т.</i> Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой	105
--	-----

Информация

<i>Шептулин А.А.</i> Информация о 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации	114
--	-----

Contents

Reviews

- Dolgushina A.I., Karpova M.I., Karpov I.A., Nadtochiy N.B., Saenko A.A.*
Anterior Abdominal Wall Pain7
- Ponomar S.A., Tarabrin E.A., Berikhanov Z.G.*
The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis 20
- Panin S.I., Nechay T.V., Sazhin A.V., Puzikova A.V.*
Analytical Approach to the Selection of Research Topics for Gallstone Disease
and Acute Cholecystitis (an Overview of Cochrane Reviews) 28

Original articles

- Ivashkin V.T., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G., Zaitsev S.V., Luchina V.I., Mekhtiyev S.N.,
Peshekhonov S.G., Poluektova E.A., Semenova T.I., Serikova S.N., Tarasova G.N.,
Trush E.A., Uspenskiy Y.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Chernus N.P.*
COVID-19 Pandemic and IBS. Results of the All-Russian Observational Non-interventional
Program to Study the Effectiveness of the Drug Kolofort® in Real Clinical Practice in Patients
with Irritable Bowel Syndrome After a New Coronavirus Infection (VESNA) 41
- Maslennikov R.V., Vasilieva E.V., Chipurik M.L., Semikova P.A., Semenets V.V.,
Russkova T.A., Ivashkin V.T.*
Sarilumab is not Inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine
Release Syndrome in COVID-1954
- Ganich E.G., Shchukina O.B.*
Features of Crohn's Disease Depending on the Age of Disease Onset65
- Anishchenko M.A., Nazmeev M.A., Shapovalyants S.G., Budzinsky S.A., Rogov A.V.,
Zaynutdinov R.R., Melnikova A.S., Fedorov E.D., Platonova E.N.*
The Use of L-Menthol in Endoscopic Transpapillary Interventions.
Prospective Randomized Dual-Center Study 78
- Achkasov S.I., Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu.,
Klopov N.I., Kamaeva Z.Z., Lebedeva E.Yu., Sagidova K.I.*
Long-Term Results of Medical and Surgical Methods for Elimination
of the Internal Anal Sphincter Spasm in Chronic Anal Fissure (NCT03855046) 88

National college of gastroenterology, hepatology

- Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S.*
Kyoto International Consensus Report on Anatomy,
Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastroesophageal Junction98

Clinical cases

- Buklis E.R., Kokina N.I., Bueverova E.L., Feldsherov M.V.,
Komarova V.S., Ivashkin V.T.*
A Patient with 38 Years of Smoking History and Severe Shortness of Breath105

Information

- Sheptulin A.A.*
Information about the 29th United Russian Gastroenterology Week114



Боль в передней брюшной стенке

А.И. Долгушина^{1,2}, М.И. Карпова^{1,2}, И.А. Карпов¹, Н.Б. Надточий^{1,2}, А.А. Саенко^{1*}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить современные подходы к дифференциальному диагнозу и лечению боли в передней брюшной стенке.

Основные положения. Боль в передней брюшной стенке является распространенной причиной обращения к гастроэнтерологу и часто неверно интерпретируется. К признакам, позволяющим отличить ее от висцеральной и париетальной боли, относятся локальный характер, положительный симптом Карнетта и эффективность локальной инъекции анестетика. Среди основных причин следует выделить заболевания, которые не сопровождаются очаговыми изменениями передней брюшной стенки (синдромы ущемления переднего кожного нерва, илиоингинального нерва, «скользящего ребра», радикулопатии и миофасциальный болевой синдром). Другая группа причин боли в передней брюшной стенке представлена заболеваниями, при которых определяются участки инфильтрации (опухоли, эндометриоз, инфекции) или грыжевые выпячивания, при этом важную роль в диагностике играют лучевые методы.

Заключение. Знание патогномичных клинико-инструментальных признаков является основой дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения патологии передней брюшной стенки.

Ключевые слова: боль в передней брюшной стенке, абдоминалгия, симптом Карнетта, абдоминальная боль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Карпова М.И., Карпов И.А., Надточий Н.Б., Саенко А.А. Боль в передней брюшной стенке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-7-19>

Anterior Abdominal Wall Pain

Anastasia I. Dolgushina^{1,2}, Maria I. Karpova^{1,2}, Igor A. Karpov¹, Nikita B. Nadtochiy^{1,2}, Anna A. Saenko^{1*}

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present modern approaches to the differential diagnosis and treatment of anterior abdominal wall pain.

Key points. Pain in the anterior abdominal wall is a common reason for visiting a gastroenterologist and is often misinterpreted. Signs that distinguish it from visceral and parietal pain include local character, a positive Carnett sign and the effectiveness of local anesthetic injection. Among the main causes, it is necessary to highlight diseases that are not accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome, ilioinguinal nerve syndrome, slipping rib syndrome, radiculopathy and myofascial pain syndrome). Another group of causes of pain in the anterior abdominal wall is represented by diseases in which areas of infiltration (tumors, endometriosis, infections) or hernial protrusions are determined, in which radiation methods play an important role in diagnosis.

Conclusion. Knowledge of pathognomonic clinical and instrumental signs is the basis for differential diagnosis and choice of treatment strategy for pathology of the anterior abdominal wall.

Keywords: anterior abdominal wall pain, abdominalgia, Carnett's sign, abdominal pain

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Dolgushina A.I., Karpova M.I., Karpov I.A., Nadtochiy N.B., Saenko A.A. Anterior Abdominal Wall Pain. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-7-19>

Введение

Абдоминальная боль нередко представляет сложную диагностическую задачу, требующую привлечения врачей различных специальностей. Традиционно,

в зависимости от механизма развития, выделяют следующие виды абдоминальной боли: висцеральная, париетальная, отраженная (иррадиирующая) и психогенная [1]. Важное практическое значение имеет определение

характера течения абдоминальной боли. Так, в качестве временного интервала, характеризующего хроническую абдоминальную боль, рассматривают 3 месяца [2] или 6 месяцев [1]. Среди причин как острой, так и хронической абдоминальной боли важное значение занимает патология передней брюшной стенки [3]. Частота ее выявления существенно зависит от специализации врача и типа лечебного учреждения [4]. В ранее опубликованных работах описано, что среди пациентов, поступивших в гастроэнтерологические или хирургические стационары, боль, связанная с патологией передней брюшной стенки, являлась причиной обращения в 2–10 % случаев [5–7]. Стоит отметить, что исключение органической патологии на основании стандартных диагностических тестов увеличивает вероятность такого происхождения боли до 30 % [4]. R. Kawamura et al. опубликовали подробный анализ 12 историй болезни пациентов, которым в связи с неэффективностью лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были проведены дополнительные лабораторные и инструментальные обследования, позволившие исключить первоначальный диагноз, и в результате у 66,7 % диагностирована боль в передней брюшной стенке [8]. Неверная интерпретация источника боли может послужить основанием для многочисленных дорогостоящих обследований, инвазивных тестов и приводить к катастрофизации [9].

Дифференциальный диагноз

Боль в передней брюшной стенке может быть связана с широким спектром заболеваний, существует ряд характеристик, позволяющих отличить ее от висцеральной и париетальной боли.

Как правило, боль четко локализована в определенном участке передней брюшной стенки, усиливается при действиях, вызывающих напряжение мышц живота: в положении стоя и сидя, при кашле, смехе, и может уменьшаться в положении лежа на спине. Нередко в анамнезе присутствуют такие триггеры, как физическая нагрузка, травмы, абдоминальные операции — в таком случае боль может быть локализована вблизи рубца. Наиболее чувствительным и специфичным физикальным тестом для дифференциального диагноза интраабдоминальной патологии и боли, вызванной напряжением мышц передней брюшной стенки, является симптом Карнетта. Этот признак назван по имени впервые предложившего его в 1926 г. хирурга Дж.Б. Карнетта (John B. Carnett) [10]. Методика включает в себя пальпацию живота для определения области максимальной болезненности, когда пациент находится в положении на спине. Затем пациента просят поднять обе ноги или приподнять голову и плечи над кроватью, чтобы напрячь мышцы живота, пока врач пальпирует живот (рис.1). Проба Карнетта считается положительной, если пальпация живота в напряженном положении вызывает такую же или большую болезненность, как и в положении покоя. Еще одним диагностическим критерием может являться положительный эффект от локальной инъекции анестетика [11].

С точки зрения возможностей физикального и инструментального обследования причины боли в передней брюшной стенке можно разделить на две группы. К первой относятся клинические ситуации, когда при пальпации не выявляются очаговые изменения передней брюшной стенки. Вторая группа

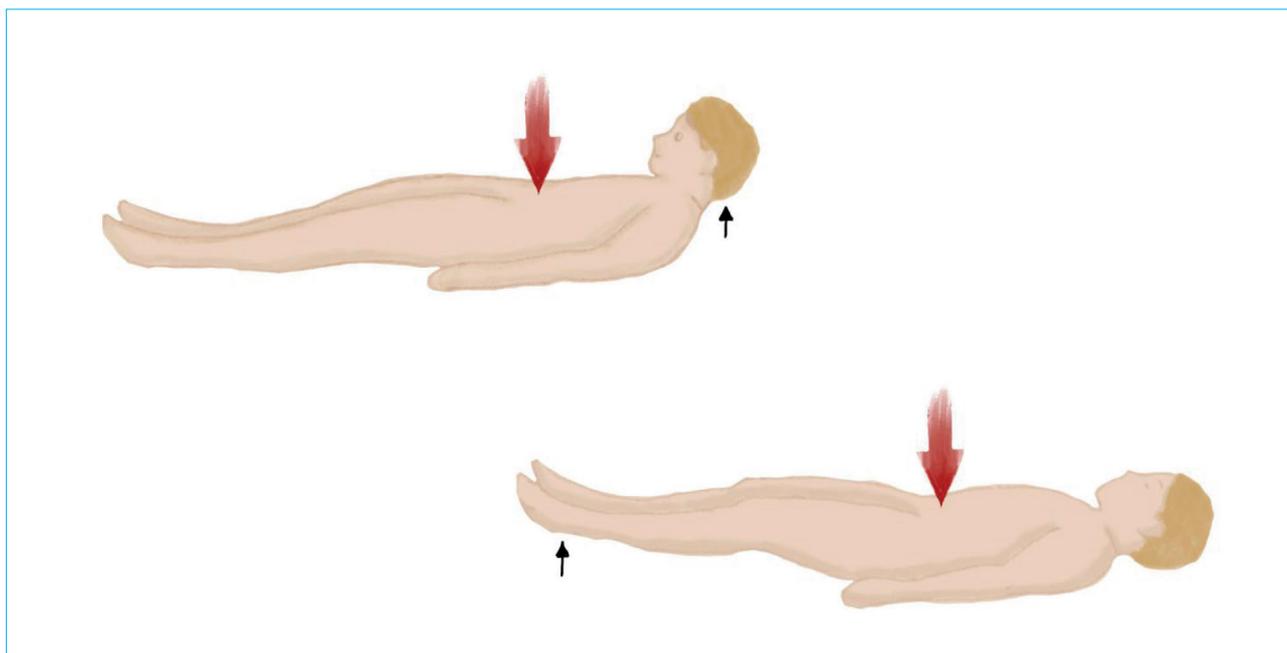


Рисунок 1. Методика определения симптома Карнетта

Figure 1. Method for determining Carnett's sign

Таблица. Патология передней брюшной стенки
Table. Pathology of the anterior abdominal wall

Состояние <i>Condition</i>	Клиническая характеристика <i>Clinical characteristics</i>
Заболевания, не сопровождающиеся пальпируемым образованием в передней брюшной стенке <i>Diseases not accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall</i>	
Синдром ущемления переднего кожного нерва <i>Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome</i>	Локализованная односторонняя резкая боль по краю прямой мышцы живота. Может иррадиировать в верхнюю половину тела, усиливаться при наклоне вперед, тряске, кашле и смехе. Часто имеет связь с предшествующей физической нагрузкой. Есть эффект от локального введения анестетика <i>Localized unilateral sharp pain along the edge of the rectus abdominis muscle. It may radiate to the upper half of the body and worsen with bending forward, shaking, coughing and laughing. Often has a connection with previous physical activity. There is an effect from local injection of anesthetic</i>
Синдром илюингвинального нерва <i>Ilioinguinal nerve syndrome</i>	В анамнезе — операции с разрезом по Пфанненштилю, паховая герниопластика, аппендэктомия. Боль в подвздошной области с иррадиацией в пах, верхнюю внутреннюю поверхность бедра и спину, имеет пронизывающий характер <i>The patient has a history of operations with a Pfannenstiel incision, inguinal hernioplasty, and appendectomy. Pain in the iliac region radiating to the groin, upper inner thigh and back, has a piercing character</i>
Синдром «скользящего ребра» <i>Slipping rib syndrome</i>	Увеличение подвижности передних концов VIII–X ребер. Боль возникает при кашле, резком повороте туловища и уменьшается в положении лежа на пораженной стороне. Диагностика — прием «крючка» (оттягивание вверх переднего края X ребра) и динамическое ультразвуковое исследование <i>Increased mobility of the anterior ends of the VIII–X ribs. Pain occurs when coughing, sharply turning the body and decreases when lying on the affected side. Diagnostics — “hook” technique (pulling upward the anterior edge of the X rib) and dynamic ultrasound examination</i>
<i>Herpes zoster</i>	Боль и другие сенсорные нарушения, везикулярная сыпь с распространением по одному или нескольким смежным дерматомам. В некоторых случаях — слабость мышц брюшной стенки с миотомным распределением <i>Pain and other sensory disturbances, vesicular rash spreading to one or more adjacent dermatomes. In some cases — weakness of the abdominal wall muscles with a myotome distribution</i>
Радикулопатия в грудном отделе позвоночника <i>Radiculopathy in the thoracic spine</i>	Боль в спине, напряжение паравертебральных мышц. Боль усиливается при движении. Корешковые симптомы в дерматомном или миотомном распределении <i>Back pain, paravertebral muscle tension. The pain intensifies with movement. Radicular symptoms in dermatomal or myotomal distribution</i>
Диабетическая торакальная радикулопатия <i>Diabetic thoracic radiculopathy</i>	Выраженная боль с дизестезией с распространением по дерматому у пациента с сахарным диабетом. В некоторых случаях — слабость мышц брюшной стенки с миотомным распределением. Может сочетаться с сенсорными и двигательными нарушениями, с другими осложнениями сахарного диабета <i>Severe pain with dysesthesia spreading along the dermatome in a patient with diabetes mellitus. In some cases, weakness of the abdominal wall muscles with a myotome distribution. May be combined with sensory and motor impairments and other complications of diabetes mellitus</i>
Преходящая боль в животе, связанная с физической нагрузкой <i>Transient abdominal pain associated with exercise</i>	Боль во время спортивных нагрузок с повторяющимися движениями, локализованная в боковых отделах средней части живота вдоль реберной границы <i>Pain during sports activities with repetitive movements, localized in the lateral parts of the mid-abdomen along the costal border</i>

Продолжение таблицы. Патология передней брюшной стенки
Continuation of Table. Pathology of the anterior abdominal wall

«Спортивная грыжа», «повреждение основных мышц», спортивная пубалгия “Sports hernia”, “core mus- cle damage”, sports pubalgia	Боли в паховой области у спортсменов, обусловленные различными мышечно-сухожильными повреждениями в окололобковой области <i>Pain in the groin area in athletes caused by various muscle-tendon injuries in the peripubic area</i>
Миофасциальный болевой синдром <i>Myofascial pain syndrome</i>	Триггерные точки в мышце при пальпации <i>Trigger points in the muscle upon palpation</i>
Заболевания, сопровождающиеся пальпируемым образованием в передней брюшной стенке <i>Diseases accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall</i>	
Грыжа <i>Hernia</i>	Боль в области грыжевого выпячивания (эпигастрий, гипогастрий, пупочная, спигелиевой линии, паховая, послеоперационная) <i>Pain in the area of hernial protrusion (epigastric, hypogastric, umbilical, Spigelian line, inguinal, postoperative)</i>
Повреждение/гематома мышц передней брюшной стенки <i>Damage/hematoma of the muscles of the anterior abdominal wall</i>	Прием антикоагулянтов, сильный кашель, травма в анамнезе. Пальпируемое болезненное образование, увеличивающееся при напряжении мышц живота. Возможны признаки острой кровопотери (гипотония, анемия) <i>Taking anticoagulants, severe cough, history of trauma. A palpable, painful formation that increases with tension in the abdominal muscles. There may be signs of acute blood loss (hypotension, anemia)</i>
Эндометриоз передней брюшной стенки <i>Endometriosis of the anterior abdominal wall</i>	Циклическая абдоминальная боль, лапаротомия в анамнезе, пальпируемые болезненные образования <i>Cyclic abdominal pain, history of laparotomy, palpable tender masses</i>
Доброкачественные и злокачественные новообразования <i>Benign and malignant neo- plasms</i>	Болезненные образования, часто глубоко расположенные, увеличивающиеся в размерах в динамике, возможно наличие доказанной злокачественной опухоли другой локализации <i>Painful mass, often deeply located, increasing in size over time, the possible presence of a proven malignant tumor of another location</i>
Болезнь Деркума (нейролипоматоз) <i>Dercum's disease (neuroliipo- matosis)</i>	Ожирение с множественным болезненным липоматозом <i>Obesity with multiple painful lipomatosis</i>
Инфекции передней брюшной стенки <i>Infections of the anterior abdominal wall</i>	Возможно повышение температуры, слабость, снижение массы тела. Травмы, операции в анамнезе. В случае если возбудителем является актиномицет, он может быть выявлен при гистологическом исследовании <i>Possible fever, weakness, weight loss. History of injuries, surgeries. If the causative agent is actinomycosis, it can be detected by histological examination.</i>

представлена заболеваниями, при которых определяются участки инфильтрации (опухоли, эндометриоз, инфекции) или грыжевые выпячивания (табл.) [12]. Во втором случае наиболее важную роль в диагностике играют методы лучевой диагностики [13–15].

Этиология боли в передней брюшной стенке

Наиболее частой причиной болей в брюшной стенке является **синдром ущемления переднего кожного нерва (СУПКН)**. Первое описание этого синдрома сделано в 1792 г. Дж.П. Франком (J.P. Frank), который определил это состояние как «мышечный перитонит» [16]. Дж.Б. Карнетт

(J.B. Carnett) в начале XX в. называл синдром «межреберной невралгией» и констатировал его высокую распространенность среди пациентов, обратившихся с жалобами на абдоминальную боль [10]. Современный англоязычный термин «abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome» введен в 1972 г. У.В. Эпплгейтом (W.V. Applegate) [16]. T. van Assen et al. провели анализ базы данных пациентов, обратившихся с острой абдоминальной болью в отделение неотложной помощи за период 2011–2012 гг. Частота СУПКН как причины обращений составила 2 %, что позволило авторам

рассчитать распространенность СУПКН равной 1:1800 пациентов в общей популяции [6].

Механизм повреждения нерва при этом синдроме до конца неизвестен. Считается, что ветви нижних торако-абдоминальных межреберных нервов Th₇–Th₁₂ могут ущемляться на латеральном крае прямой мышцы живота, где они проходят от внутренней части брюшной стенки к внешней под прямым углом. В этом месте (примерно на трех четвертях длины прямой мышцы) имеется фиброзное кольцо, обеспечивающее гладкую поверхность для прохождения пучка, состоящего из нерва и его сосудов, окруженных жировой и соединительной тканью. Пройдя сквозь апоневроз прямой мышцы живота, кожные нервы делают еще один прямой угол, чтобы продолжить движение вдоль брюшной стенки. Сложный ход нерва создает предпосылки к его локальной компрессии на уровне фиброзного кольца, в том числе грыжей пучка при повышении внутрибрюшного давления, напряжении мышц передней брюшной стенки [12].

Основным клиническим проявлением СУПКН является острая или хроническая боль с локализацией по краю прямой мышцы живота, как правило, односторонняя. Боль может иррадиировать в верхнюю половину тела, усиливаться при наклоне вперед, тряске, кашле и смехе, возникать спонтанно или иметь связь с предшествующей физической нагрузкой. Для некоторых пациентов характерно уменьшение симптомов в горизонтальном положении. Ношение бандажа (тугого пояса, корсета) не уменьшает боль, напротив, может ее усилить. В качестве диагностического инструмента предложен опросник, включающий 18 вопросов с подробной детализацией симптомов, однако в России он не валидизирован [6].

При объективном исследовании обнаруживается участок четко локализованной болезненности при пальпации по краю прямой мышцы живота и положительный симптом Карнетта [17]. Характерным является непропорционально сильное ощущение боли при сдавливании участка кожи в зоне максимальной боли (положительный «щипковый тест») [18]. Анализ данных 1116 пациентов позволил выделить четыре основных характеристики СУПКН: сенсорные нарушения в зоне болевых ощущений (78 %), положительные симптомы щипка (78 %) и Карнетта (87 %) и ответ на локальную инъекционную терапию (81 % пациентов отмечает двукратное уменьшение боли) [19].

На протяжении многих лет изучались различные физические методы терапии СУПКН, особенно глубокий массаж тканей и чрескожная электрическая стимуляция нервов [20]. В настоящее время общепринятым является алгоритм лечения, включающий использование антидепрессантов и/или антиконвульсантов, в случае их неэффективности — последовательное применение минимального инвазивного метода — локальной инъекционной терапии и, при неэффективности, невралгии

[19]. Локальные инъекции анестетика (5 мл 1 % лидокаина, возможно, в сочетании с глюкокортикоидами) в триггерную точку на брюшной стенке проводятся под или без контроля УЗИ, приводят к быстрому купированию симптоматики в течение 2–3 минут и являются не только лечебным методом, но и диагностическим тестом. В целом у 50–86 % пациентов после этой манипуляции отмечается регресс симптомов, при этом длительность эффекта может быть различной [21]. Во время невралгии терминальные нервные ветви n. intercostales удаляют в точке максимальной боли над прямой мышцей живота, выполнение операции приводит к положительному результату у 73 % пациентов [22].

Еще одной частой причиной абдоминальной боли является **повреждение подвздошно-пахового (илиоингвинального) и подвздошно-подчревного нервов**. Как правило, этот синдром развивается у пациентов, перенесших хирургические вмешательства в нижних отделах брюшной полости: паховую герниопластику, аппендэктомию и гинекологические вмешательства с разрезом по Пфанненштилю. Подвздошно-паховый (илиоингвинальный) и подвздошно-подчревный нервы являются ветвями преимущественно корешка L₁, содержат некоторое количество волокон от L₂ (подвздошно-пахового) и Th₁₂ (подвздошно-подчревного), огибают поперечную и внутреннюю косые мышцы, проходят через внутреннюю и наружную косые мышцы живота ниже и медиальнее передней верхней подвздошной ости. Затем они проходят через паховый канал и выходят через наружное паховое кольцо. Считается, что подвздошно-паховый нерв несколько чаще повреждается, поскольку он располагается непосредственно под наружной кривой фасцией. Механизмы повреждения обоих нервов включают механическую травматизацию швом или хирургической сеткой [23].

Клинические симптомы могут появиться сразу или через некоторый период после травматического воздействия. Боль носит жгучий, пронизывающий характер, часто сопровождается гипералгезией, аллодинией и другими проявлениями нейропатической боли. Боль может иметь постуральный характер, нередко усиливается при вздутии живота. Возможно нарушение чувствительности в зоне иннервации пораженного нерва. Локализация симптомов — в нижней части живота, типично распространение в бедро и гениталии. Диагноз ставится на основании физикального исследования: болезненность при пальпации над местом выхода нерва вблизи ости подвздошной кости и положительный симптом Карнетта. Одним из приемов, усиливающим болевые ощущения, является маневр «выгибание и скручивание», при котором пациент стоит, переразгибается и поворачивает туловище от и к болезненной стороне. Дополнительным диагностическим тестом является эффект от локальной инъекции анестетика, который вводят в предполагаемое

место компрессии либо в область максимальной болезненности [23]. В некоторых исследованиях рекомендовалось использовать паравертебральную блокаду корешков L₁ и L₂ для дифференциации пораженных нервов — облегчение боли при паравертебральной блокаде свидетельствует в пользу диагноза поражения подвздошно-пахового нерва. При отсутствии эффекта от пероральных обезболивающих препаратов и локальной инъекционной терапии иногда используется абляция нерва или хирургическое лечение [24].

Синдром «скользящего ребра» связан с раздражением межреберного нерва при гипермобильности ложных ребер (VIII–X). Передние отделы ребер, вследствие слабости или разрыва межхрящевых сочленений, «выскальзывают» из своего нормального анатомического положения и могут перекрывать ребра, находящиеся выше [25]. Первое описание в 1919 г. сделал британский ортопед Э.Ф. Сириакас (E.F. Sugiak), впоследствии в литературе этот синдром фигурировал как «синдром Сириакаса» (Sugiak syndrome) и «синдром шелкающего ребра» [26]. Синдром «скользящего ребра» может быть связан с врожденной аномалией, дисплазией соединительной ткани и возникать вследствие травмы, как спортивной, так и бытовой. Клиническая картина обычно представлена внезапной болью, которая может переходить в тупую, ноющую и разлитую. Провоцирующими факторами являются различные движения, включая сгибание, повороты, кашель, облегчение приносит положение лежа на пораженной стороне. Нередко больные могут ощущать скольжение, щелчки в нижней части грудной клетки при определенных движениях [25]. Лучевые методы диагностики, как правило, малоинформативны, предложены различные варианты динамического УЗИ [27]. Наибольшее значение для диагностики имеет симптом «крючка», при котором врач помещает пальцы под нижний край реберной дуги, затем переводит их вперед и вверх, что сопровождается смещением «скользящего» ребра и резкой болью [27]. Лечение включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальную инъекционную терапию с воздействием на соответствующий межреберный нерв, которая облегчает боль и является дополнительным критерием диагноза. У пациентов, рефрактерных к консервативному лечению, возможно выполнение хирургической резекции переднего отдела ребра и различные модификации фиксации ребер [28].

Радикулопатии на уровне грудного отдела позвоночника. Зона болевых ощущений при поражении Th₇–Th₁₂ распространяется на брюшную стенку, при этом дерматом Th₇ соответствует подреберью и уровню мечевидного отростка, Th₁₀ — уровню пупка, Th₁₂ — подвздошной области. Причинами радикулопатий могут быть вертеброгенная компрессия, травма, *Herpes zoster*, сахарный диабет, реже другие патологические процессы.

Дискогенная радикулопатия. Поражение корешка, как правило, связано с экструзией (грыжей) диска. Необходимо отметить, что грыжи межпозвоночных дисков на уровне грудного отдела позвоночника возникают сравнительно редко — менее 1 % всех грыж дисков, и гораздо реже в сравнении с шейным и поясничным отделами приводят к компрессии нервных структур ввиду достаточно большого резерва пространства в позвоночном канале на этом уровне. Обычно, но не всегда, имеется боль в спине, напряжение паравертебральных мышц. Боль распространяется по дерматому, часто носит стреляющий характер, но может быть постоянной, жгучей. Для радикулопатий характерен «механический тип боли» с нарастанием ее выраженности при движении и уменьшением в покое, усилением при кашле, чихании и натуживании, нарастанием при сгибании шеи. В некоторых случаях определяется зона измененной чувствительности с распределением по определенному дерматому.

У 20 % пациентов с торакальной радикулопатией развиваются моторные симптомы в виде пареза мышц передней брюшной стенки, который заметен по асимметрии сокращения мышц брюшного пресса, выпячивании стенки живота на пораженной стороне в вертикальном положении. Это может сопровождаться снижением соответствующего брюшного рефлекса. При поражении Th₉–Th₁₀ корешков описан симптом Бивура — смещение пупочного кольца вверх при наклоне головы. Парез мышц передней брюшной стенки может имитировать картину метеоризма, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику с заболеваниями ЖКТ, особенно когда сопровождается жалобами на дискомфорт в животе и вздутие [29]. У некоторых пациентов с грыжами диска на грудном уровне клинические симптомы выходят за рамки радикулопатии. Слабость в ногах, повышение коленных и ахилловых рефлексов, патологические стопные знаки, проводниковые нарушения чувствительности и тазовые расстройства свидетельствуют о миелопатии, что существенно меняет тактику ведения пациента и заставляет в первую очередь рассмотреть целесообразность хирургического вмешательства [30].

В диагностике радикулопатий ведущее значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника, которая позволяет визуализировать характер и степень выраженности структурных нарушений. Как правило, основаниями для проведения обследования служит необходимость дифференциального диагноза, прежде всего при подозрении на онкологический или воспалительный процесс, либо отсутствие эффекта от традиционного обезболивающего лечения в пределах 4–6 недель и планирование локальной инъекционной терапии либо оперативного лечения.

Подход к терапии торакальных радикулопатий зависит от выраженности боли, ее длительности (острая, хроническая) и наличия сопутствующих заболеваний. Учитывая отсутствие специфических

рекомендаций для данной локализации поражения, обычно используются методы лечения, аналогичные таковым при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии [31, 32]. Особое значение в терапии пациентов с корешковыми поражениями на грудном уровне в последние годы приобрели трансформинальные эпидуральные инъекции кортикостероидов, выполняемые под контролем различных визуализационных техник [33]. Однако некоторые исследователи предостерегают от ошибок в топической диагностике при выборе мишени терапии, учитывая большую вариабельность дерматомных карт [34].

Herpes zoster является еще одной из возможных причин боли в области передней брюшной стенки. Реактивация вируса *Herpes zoster*, которая в течение жизни возникает у 30–50 % людей, служит причиной поражения чувствительных ганглиев, в том числе задних корешков на грудном уровне. Это приводит к развитию везикулярных высыпаний, локализующихся в области одного или нескольких смежных дерматомов, что в острой фазе заболевания сопровождается болью, жжением, зудом. У 10–34 % пациентов нейропатический болевой синдром сохраняется более 6 месяцев, в этом случае диагностируется постгерпетическая невралгия. Серьезную диагностическую проблему *Herpes zoster* представляет обычно на ранней стадии до манифестации характерных высыпаний в течение 1–7 дней. Как и при радикулопатии другого генеза, в некоторых случаях герпетического ганглионеврита развиваются двигательные симптомы со слабостью мышц передней брюшной стенки.

Диагностика *Herpes zoster* при появлении типичных высыпаний, как правило, не представляет собой сложности. В то же время в затруднительных случаях нужно учитывать, что наиболее точным тестом для диагностики опоясывающего герпеса является исследование ДНК *Varicella zoster* в образцах везикул методом ПЦР с чувствительностью и специфичностью 95 и 100 % соответственно [35].

В лечении *Herpes zoster* ключевое значение имеет раннее и адекватное назначение противовирусных средств. Терапия в острой фазе заболевания обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты или ацетаминофен, при интенсивной резистентной боли возможно назначение опиоидов, дополнительно могут использоваться антидепрессанты и/или антиконвульсанты. Терапия постгерпетической невралгии проводится по принципам лечения нейропатической боли, препаратами первого выбора обычно являются трансдермальные системы с лидокаином и габапентиноиды (габапентин, прегабалин) [36].

Асимметричная диабетическая нейропатия. Диабетическая торакальная радикулопатия — редкий вариант поражения как с точки зрения причин радикулопатии, так и среди неврологических осложнений сахарного диабета. В развитии данной патологии значительную роль играет диабетическая микроангиопатия. Болевой синдром развивается

остро или подостро, обычно бывает интенсивным, часто сопровождается мучительными дизестезиями. Распределение боли имеет корешковый паттерн с распространением вокруг туловища. Однако вовлечение ветвей спинномозгового нерва может быть избирательным, что проявляется болью, локализованной на определенном участке брюшной стенки. Иногда поражение затрагивает несколько грудных дерматомов с одной или обеих сторон [37]. В некоторых случаях развивается слабость мышц передней брюшной стенки — «псевдогрыжа». Имеются данные, что игольчатая электромиография может выявить аномалии в параспинальных мышцах или мышцах брюшной стенки у пациентов без явного двигательного дефицита [38]. Диагностика диабетической торакальной радикулопатии, как правило, требует исключения дискогенной патологии. Болевой синдром обычно постепенно регрессирует в течение недель/месяцев на фоне лечения. Терапия направлена на эффективный контроль боли, специфических рекомендаций не разработано.

Преходящая боль в животе, связанная с физической нагрузкой в некоторых литературных источниках рассматривается как самостоятельный синдром [39]. Как правило, это касается абдоминальной боли у молодых людей, возникающей при спортивных нагрузках с повторяющимися движениями (бег, верховая езда). Характерна локализация в боковых отделах средней части живота вдоль реберной дуги, хотя может возникать в любых отделах и сопровождаться болью в плече. Характер боли варьирует от острого, колющего до ноющего или тянущего. Синдром встречается у лиц любого пола и телосложения, может наблюдаться даже у тренированных спортсменов. Провоцирующим фактором может являться прием гипертонических напитков перед нагрузкой. Предложено несколько теорий для объяснения механизма появления боли, включая ишемию диафрагмы, сдавление чревной артерии средней дугобразной связкой и раздражение париетальной брюшины. Общепринятой рекомендацией по профилактике является воздержание от больших объемов пищи и напитков за 2–4 часа до тренировки, улучшение осанки, ношение широкого пояса [40].

С физической нагрузкой также связывают так называемую «**спортивную грыжу**» или «**спортивную пубалгию**». В литературе этот синдром также фигурирует под названием «повреждение основных мышц» и, несмотря на название, не является истинной грыжей. В настоящее время этот синдром объединяет различные мышечно-сухожильные повреждения в окололобковой области у спортсменов: тендинопатию прямой мышцы живота, контрактуру приводящей мышцы, паховую грыжу, импинджмент бедренно-вертлужной впадины и лобковый остит [41].

Миофасциальный синдром — одна из наиболее распространенных причин скелетно-мышечной боли, при которой в мышцах формируются триггерные

точки — участки гипервозбудимости, механическое воздействие на которые приводит к появлению локальной и отраженной боли. Миофасциальный синдром может развиваться в различных мышцах / мышечных группах, в том числе в мышцах брюшной стенки. Причинами развития миофасциальной боли бывают локальные перегрузки и микроповреждения мышечных волокон либо рефлекторные воздействия, обусловленные феноменом висцеро-моторной конвергенции, вторичной по отношению к различным патологическим процессам. В частности, миофасциальный синдром иногда возникает у пациентов с органическими заболеваниями ЖКТ и сохраняется после разрешения висцеральной причины боли [42]. В диагностике помогает положительный симптом Карнетта. Лечение направлено на устранение причины и обезболивание. Высокую эффективность показывают локальные инъекции местных анестетиков и глюкокортикостероидов в триггерные точки, методы постизометрической релаксации [12].

Грыжи передней брюшной стенки. Грыжи передней брюшной стенки даже без ущемления могут являться одной из причин абдоминальной боли [43]. К приобретенным грыжам относятся послеоперационные грыжи, которые могут возникать везде, где был разрез. К «слабым» участкам брюшной стенки, где при наличии факторов риска формируются грыжи, изначально относят эпигастральную и паховую области, пупочное кольцо, белую линию живота, полулунную (спигелиеву) линию [44]. Спигелевы грыжи, учитывая их редкость (0,1–2,4 % всех грыж брюшной стенки), могут являться причиной нераспознанной абдоминальной боли [45]. Одно из исследований продемонстрировало, что до 15 % грыж являются оккультными (не видны при осмотре, выявляются случайно во время лучевого исследования) [46]. Хотя значение таких грыж до конца не ясно, они потенциально могут быть причиной локальной боли или дискомфорта. Для диагностики грыж брюшной стенки, особенно при планировании лечения, наиболее информативными являются методы лучевой диагностики [47].

Гематома влагалища прямой мышцы живота является редкой и потенциально опасной клинической ситуацией [48]. Наиболее часто гематомы встречаются у пациентов после травм живота и хирургических вмешательств. В группе риска находятся пациенты пожилого возраста, получающие антикоагулянтную терапию, особенно после приступов сильного кашля [49]. Описаны случаи появления гематом передней брюшной стенки после инфекции COVID-19 [50]. Помимо абдоминальной боли наиболее частым симптомом является наличие пальпируемого образования, которое не пересекает срединную линию и может увеличиваться при сокращении мышц передней брюшной стенки (симптом Фотергилла). При физикальном обследовании у части пациентов могут

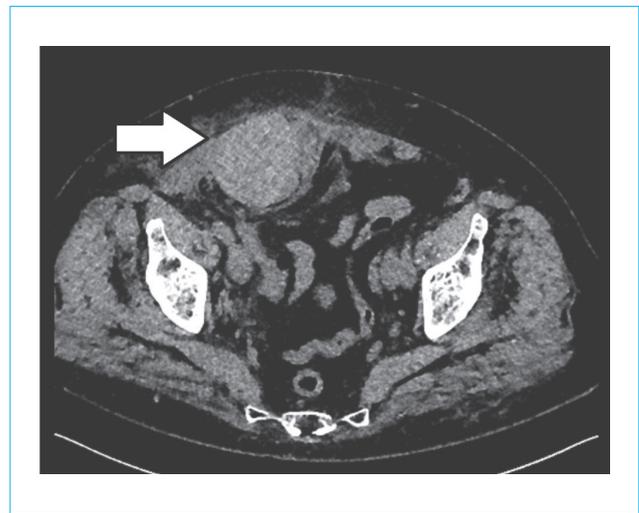


Рисунок 2. Компьютерная томограмма передней брюшной стенки без контрастирования пациента 62 лет, принимающего варфарин, который поступил с острой болью и отеком передней брюшной стенки. В структуре передней брюшной стенки определяется гематома — гиперплотное (+73 HU) однородное округлое образование с четкими границами (собственные данные)

Figure 2. Abdominal computed tomography without contrast enhancement in a 62-year-old patient taking warfarin who presented with acute pain and swelling of the anterior abdominal wall. There is a hematoma — hyperdense (+73HU) homogeneous well-circumscribed round mass in the anterior abdominal wall (data obtained by the authors of the article)

быть обнаружены экхимозы на передней брюшной стенке. Для подтверждения диагноза необходимо проведение УЗИ и/или компьютерная томография (КТ) передней брюшной стенки (рис. 2).

У трети пациентов присутствуют признаки острой кровопотери: снижение артериального давления и анемия. Такое кровотечение может быть профузным и опасным для жизни, особенно если оно возникает в области нижних отделов прямой мышцы и при распространении в предпузырное пространство (пространство Ретциуса) [51]. В большинстве случаев эффективна консервативная тактика, реже необходимо экстренное вмешательство, заключающееся в хирургической эвакуации гематомы и перевязке кровоточащего сосуда [52].

Эндометриоз передней брюшной стенки. Эндометриоз передней брюшной стенки является редким состоянием с частотой около 0,03–0,45 % и представляет собой появление эндометриодных очагов в прямой мышце живота или в дерме, которое возникает вслед за различными акушерскими и гинекологическими операциями [53]. Наиболее часто эндометриоз локализуется в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения (около 85 % всех случаев), но его появление также возможно после других вмешательств, включая

лапароскопические процедуры [54]. Возможный срок от операции до установления диагноза может варьировать от трех месяцев до двух десятилетий [53]. По данным С.И. Елгиной и соавт. при анализе локализации экстрагенитального эндометриоза установлено, что в 76,6 % случаев поражение передней брюшной стенки локализуется в месте послеоперационного рубца, а у 23,3 % пациентов — в мягких тканях [55].

Основным клиническим проявлением является локальная боль в месте рубца во время менструации, в редких случаях у пациента отмечаются кожные изменения, локальные узелки, экхимозы на брюшной стенке во время менструации или гиперпигментация рубца [56]. Основным инструментом скрининга остается трансабдоминальное УЗИ с последующим уточнением диагноза и объема поражения с помощью МРТ или КТ. Хирургическое лечение в ситуации эндометриоза передней брюшной стенки является основным методом лечения.

Доброкачественные и злокачественные образования передней брюшной стенки. Опухоли передней брюшной стенки могут исходить из кожи, мышц, жира, костей, сосудов или быть метастатическими [14]. Наиболее часто встречаются

метастатическое поражение (рис. 3) и десмоидная опухоль (рис. 4) [15].

Десмоидная опухоль представляет собой редкую моноклональную опухоль глубоких мягких тканей (мышечно-апоневротических структур, фасций и связок), которая характеризуется инфильтративным ростом, частым рецидивированием и отсутствием тенденции к метастазированию. Опухоли могут возникать спорадически или быть ассоциированы с синдромом Гарднера. Клинические проявления зависят от размеров и локализации опухоли: чаще всего пациенты жалуются на наличие болезненных узловых образований или плотных инфильтратов без четких границ [57, 58]. В целом, признаками, подозрительными на злокачественный процесс, являются наличие болезненности при пальпации, размер более 5 см, расположение под глубокой фасцией, рост в динамике, рецидив после резекции и наличие доказанной злокачественной опухоли другой локализации [59, 60]. Поскольку в большинстве ситуаций клиническая картина неспецифична, методы лучевой диагностики (УЗИ, КТ или МРТ с контрастным усилением) имеют первостепенное значение [13].

Инфекции передней брюшной стенки могут развиваться после оперативных вмешательств

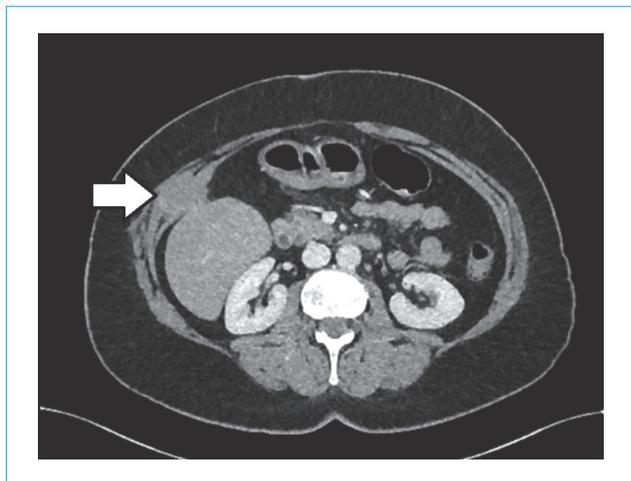


Рисунок 3. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (венозная фаза) пациента 59 лет с карциномой легкого в анамнезе. В структуре мышц передней брюшной стенки солидное образование дольчатой формы, однородной структуры с диффузным контрастированием. По результатам пункционной биопсии — метастаз карциномы легкого (собственные данные)

Figure 3. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (venous phase) of a 59-year-old patient with a history of lung carcinoma. There is solid lobulated mass with homogeneous diffuse contrast enhancement in the anterior abdominal wall muscles. According to the results of fine needle biopsy, metastasis of lung carcinoma (data obtained by the authors of the article)



Рисунок 4. компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (отсроченная фаза) пациента 38 лет с жалобами на незначительную болезненность и дискомфорт в околопупочной области слева. В структуре левой прямой мышцы определяется солидное округлое образование с четкими границами, однородной структуры, с равномерным диффузным контрастированием. По результатам пункционной биопсии — десмоидная опухоль (собственные данные)

Figure 4. abdominal contrast-enhanced computed tomography (delayed phase) of a 38-year-old patient with complaints of minor pain and discomfort in the periumbilical region on the left. There is solid rounded well-circumscribed mass with homogeneous diffuse contrast enhancement in the left rectus muscle. According to the results of fine needle biopsy, a desmoid tumor (data obtained by the authors of the article)

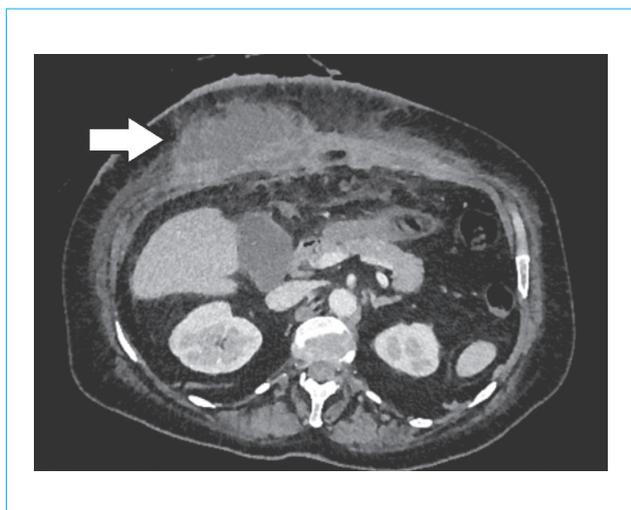


Рисунок 5. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (венозная фаза) пациента 57 лет, с сахарным диабетом, жалобами на лихорадку, отек и боль в передней брюшной стенке. Определяется отграниченное жидкостное округлое образование с тонкой капсулой, перифокальной инфильтрацией, при оперативном вмешательстве подтвержден абсцесс передней брюшной стенки (собственные данные)

Figure 5. Abdominal contrast-enhanced computed tomography of the anterior abdominal wall (venous phase) of a 57-year-old patient with diabetes mellitus and complaints of fever, swelling and pain in the anterior abdominal wall. A circumscribed liquid round formation with a thin capsule and perifocal infiltration is determined; during surgery, an abscess of the anterior abdominal wall is confirmed (data obtained by the authors of the article)

(рис. 5) или быть вызваны специфическими возбудителями, такими как актиномикоз [61]. Для верификации диагноза необходима биопсия и морфологическое исследование образования [62].

К редким причинам абдоминальных болей относится болезнь **Деркума (нейролипоматоз)**, ранее носившая название «adiposis dolorosa» и являющаяся орфанным заболеванием. Характеризуется появлением множественных липом, которые сопровождаются хронической болью, у лиц с ожирением. Симптомы устойчивы к обычным анальгетикам, могут провоцироваться легким раздражением (трение об одежду),

сопровождаться экхимозами и нервно-психическими расстройствами [63, 64]. Специфической терапии не разработано.

Заключение

Патология передней брюшной стенки является частой причиной боли и представлена широким спектром заболеваний. Междисциплинарный подход, знание патогномичных признаков и методов лучевой диагностики обследования являются основой дифференциального диагноза.

Литература / References

- 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. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(4):71–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Lapina T.L., Baranskaya E.K., Osipenko M.F., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):71–80 (In Russ.)].
- Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Нечаев В.М., Дамулин И.В., Баранов С.А., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Попова И.Р. и др. Абдоминальная боль при заболеваниях периферической нервной системы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):407–12. [Nechaev V.M., Damulin I.V., Baranov S.A., Shulpeкова Yu.O., Baranskaya E.K., Popova I.R., et al. Abdominal pain in diseases of the peripheral nervous system. *Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(2):407–12 (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14101
- Koop H., Koprđova S., Schürmann C. Chronic abdominal wall pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(4):51–7. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0051
- Adibi P., Toghiani A. Chronic abdominal wall pain: Prevalence in out-patient. *J Pak Med Ass*. 2012;62(3 Suppl 2):S17–20.
- Van Assen T., Brouns J.A., Scheltinga M.R., Roumen R.M. Incidence of abdominal pain due to the anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in an emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:19. DOI: 10.1186/s13049-015-0096-0
- Srinivasan R., Greenbaum D.S. Chronic abdominal wall pain: A frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):824–30. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05662.x
- Kawamura R., Harada Y., Shimizu T. Diagnostic effect of consultation referral from gastroenterologists to generalists in patients with undiagnosed chronic abdominal pain: A retrospective study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9):1150. DOI: 10.3390/healthcare9091150
- Glissen Brown J.R., Bernstein G.R., Friedenberг F.K., Ehrlich A.C. Chronic abdominal wall pain: An under-recognized diagnosis leading to unnecessary testing. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):828–35. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000636
- Carnett J.B. Intercostal neuralgia as a cause of abdominal pain and tenderness. *J Surg Gynecol Obstet*. 1926;42:625–32.
- Kamboj A.K., Hoversten P., Oxentenko A.S. Chronic abdominal wall pain: A common yet overlooked etiology of chronic abdominal pain. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):139–44. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.018
- Shian B., Larson S.T. Abdominal wall pain: Clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):429–36.
- Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Fowler K.J., Garcia E.M., Kim D.H., Cash B.D., Chang K.J., Feig B.W., et al. ACR Appropriateness Criteria® palpable

- abdominal mass-suspected neoplasm. *J Am Coll Radiol*. 2019;(11S):S384–91. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.05.014
14. *Bashir U., Moskovic E., Strauss D., Hayes A., Thway K., Pope R., et al.* Soft-tissue masses in the abdominal wall. *Clin Radiol*. 2014;69(10):e422–31. DOI: 10.1016/j.crad.2014.06.006
 15. *Ballard D.H., Mazaheri P., Oppenheimer D.C., Lubner M.G., Menias C.O., Pickhardt P.J., et al.* Imaging of abdominal wall masses, masslike lesions, and diffuse processes. *Radiographics*. 2020;40(3):684–706. DOI: 10.1148/rg.2020190170
 16. *Applegate W.V.* Abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): A commonly overlooked cause of abdominal pain. *Perm J*. 2002;6(3):20–7.
 17. *Takada T., Ikusaka M., Ohira Y., Noda K., Tsukamoto T.* Diagnostic usefulness of Carnett's test in psychogenic abdominal pain. *Intern Med*. 2011;50(3):213–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4179
 18. *Lindsetmo R.O., Stulberg J.* Chronic abdominal wall pain – a diagnostic challenge for the surgeon. *Am J Surg*. 2009;198(1):129–34. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.10.027
 19. *Mol F.M.U., Maatman R.C., De Joode L.E.G.H., Van Eerten P., Scheltinga M.R., Roumen R.* Characteristics of 1116 consecutive patients diagnosed with anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Ann Surg*. 2021;273(2):373–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003224
 20. *Cofano G., LaCourt S., Nguyen S.* Conservative management of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: A case report. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;26:141–6. DOI: 10.1016/j.jbmt.2020.12.012
 21. *Oor J.E., Ünlü Ç., Hazebroek E.J.* A systematic review of the treatment for abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Am J Surg*. 2016;212(1):165–74. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.12.013
 22. *Madura J.A., Madura J.A. 2nd, Copper C.M., Worth R.M.* Inguinal neurectomy for inguinal nerve entrapment: an experience with 100 patients. *Am J Surg*. 2005;189(3):283–7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.015
 23. *Charipova K., Gress K., Berger A.A., Kassem H., Schwartz R., Herman J., et al.* A comprehensive review and update of post-surgical cutaneous nerve entrapment. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(2):11. DOI: 10.1007/s11916-020-00924-1
 24. *Chhipa I., Cheesman Q.* Slipping rib syndrome in an adolescent wrestler. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e232514. DOI: 10.1136/bcr-2019-232514
 25. *Gress K., Charipova K., Kassem H., Berger A.A., Cornett E.M., Hasoon J., et al.* A comprehensive review of slipping rib syndrome: Treatment and management. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4 Suppl 1):189–96.
 26. *McMahon L.E.* Slipping rib syndrome: A review of evaluation, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(3):183–8. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.009
 27. *McMahon L.E.* Recurrent slipping rib syndrome: Initial experience with vertical rib stabilization using bioabsorbable plating. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(3):334–7. DOI: 10.1089/lap.2019.0519
 28. *Ki M.J., Woo C.J., Oh Y.J., Nam S.H., Doo A.R.* Unusual presentations of thoracic disc herniation treated by thoracic epidural block: Case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e29618. DOI: 10.1097/MD.00000000000029618
 29. *Safi S.S., Allyan A., Ali A., Raza A.* Diagnosis and management of thoracic intradural extra-arachnoidal disc herniation. *Surg Neurol Int*. 2022;13:73. DOI: 10.25259/SNI_16_2022
 30. *Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др.* Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A., et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
 31. *Российская ассоциация хирургов-вертебрологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России.* Дегенеративные заболевания позвоночника: клинические рекомендации. 2021. [Russian Association of Spine Surgeons, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. Degenerative diseases of the spine: clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/727>
 32. *Levin J., Chan J, Huynh L, Smuck M., Koltsov J., Kesikburun B., et al.* Thoracic transforaminal epidural steroid injection for management of thoracic spine pain: A multi-center cross-sectional study of short-term outcomes. *Interventional Pain Med*. 2021;1(1):100004. DOI: 10.1016/j.inpm.2021.100004
 33. *Lee M.W., McPhee R.W., Stringer M.D.* An evidence-based approach to human dermatomes. *Clin Anat*. 2008;21(5):363–73. DOI: 10.1002/ca.20636
 34. *Jeon Y.H.* Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain*. 2015;28(3):177–84. DOI: 10.3344/kjp.2015.28.3.177
 35. *Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др.* Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4:5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V., et al. Neuropathic pain: Clinical guidelines for the diagnosis and treatment from the Russian Society for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;4:5–41. (In Russ.)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
 36. *Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J.* Diabetic neuropathy part 2: Proximal and asymmetric phenotypes. *Neurol Clin*. 2013;31(2):447–62. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.02.003
 37. *Chiu H.K., Trencle D.L.* Diabetic neuropathy, the great masquerader: Truncal neuropathy manifesting as abdominal pseudohernia. *Endocr Pract*. 2006;12(3):281–3. DOI: 10.4158/EP.12.3.281
 38. *Morton D., Callister R.* Exercise-related transient abdominal pain (ETAP). *Sports Med*. 2015;45(1):23–35. DOI: 10.1007/s40279-014-0245-z
 39. *Muir B.* Exercise related transient abdominal pain: A case report and review of the literature. *J Can Chiropr Assoc*. 2009;53(4):251–60.
 40. *Kraeutler M.J., Mei-Dan O., Dávila Castrodad I.M., Talishinskiy T., Milman E., Scillia A.J.* A proposed algorithm for the treatment of core muscle injuries. *J Hip Preserv Surg*. 2021;8(4):337–42. DOI: 10.1093/jhps/hnab084
 41. *Niraj G.* Pathophysiology and management of abdominal myofascial pain syndrome (AMPS): A three-year prospective audit of a management pathway in 120 patients. *Pain Med*. 2018;19(11):2256–66. DOI: 10.1093/pm/pnx343
 42. *Беляева И.Б., Мазуров В.И.* Многофасциальный синдром в практике клинициста: диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(32):8–14. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Myofascial syndrome in clinician practice: Diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(32):8–14. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-32-8-14
 43. *Salameh J.R.* Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surg Clin North Am*. 2008;88(1):45–60. DOI: 10.1016/j.suc.2007.10.004
 44. *Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Климентов М.Н.* Грыжи живота: учебное пособие. *Ижевск*, 2011. [Styazhkina S.N., Sitnikov V.A., Klimentov M.N. Abdominal hernias: Textbook. *Izhevsk*, 2011. (In Russ.)].

45. Siosaki M.D., Costa M.M., Figueiredo H.F., da Silva Junior M.F., da Silva Junior R.A. A differential diagnosis in chronic lower abdominal pain. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(10):504–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.06.005
46. Cherla D.V., Viso C.P., Moses M.L., Holihan J.L., Ko T.C., Kao L.S., et al. Clinical assessment, radiographic imaging, and patient self-report for abdominal wall hernias. *J Surg Res.* 2018;227:28–34. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.014
47. Garcia E.M., Pietryga J.A., Kim D.H., Fowler K.J., Chang K.J., Kambadakone A.R., et al. ACR Appropriateness Criteria® Hernia. *J Am Coll Radiol.* 2022;19(11S):S329–40. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.09.016
48. Kasotakis G. Retroperitoneal and rectus sheath hematomas. *Surg Clin North Am.* 2014;94(1):71–6. DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.007
49. Sheth H.S., Kumar R., DiNella J., Janov C., Kaldas H., Smith R.E. Evaluation of risk factors for rectus sheath hematoma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):292–6. DOI: 10.1177/1076029614553024
50. Dennison J.J., Carlson S., Faehling S., Phelan H., Tariq M., Mubarik A. Splenic infarction and spontaneous rectus sheath hematomas in COVID-19 patient. *Radiol Case Rep.* 2021;16(5):999–1004. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.02.016
51. İliklerden Ü.H., Kalaycı T. Treatment of rectus sheath hematomas: Eight years of single-center experience with a review of literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(2):222–30. DOI: 10.14744/tjtes.2020.22893
52. Semeraro V., Vidali S., Borghese O., Ganimede M.P., Gandini R., Di Stasi C., et al. Glue embolization in the management of rectus sheath hematomas. *Vasc Endovascular Surg.* 2022;56(3):269–76. DOI: 10.1177/15385744211068742
53. Carsote M., Terzea D.C., Valea A., Gheorghisan-Galateanu A.A. Abdominal wall endometriosis (a narrative review). *Int J Med Sci.* 2020;17(4):536–42. DOI: 10.7150/ijms.38679
54. Koninckx P.R., Ussia A., Wattiez A., Zupi E., Gomel V. Risk factors, clinical presentation, and outcomes for abdominal wall endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):342–3. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.11.022
55. Елгина С.И., Лаврова Е.В. Экстрагенитальный эндометриоз: клиничко-анамнестические особенности. *Медицина в Кузбассе.* 2021;20(2):47–9. [Elgina S.I., Lavrova E.V. Extragenital endometriosis: Clinical and anamnestic features. *Medicine in Kuzbass.* 2021;20(2):47–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10021
56. Alnafisah F., Dawa S.K., Alalfy S. Skin endometriosis at the caesarean section scar: A case report and review of the literature. *Cureus.* 2018;10(1):e2063. DOI: 10.7759/cureus.2063
57. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020;127:96–107. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.013
58. Ядрина А.В., Карпенко В.Ю., Новикова О.В., Бычкова Н.М., Державин В.А., Бухаров А.В. Прогностические факторы рецидивов при хирургическом лечении десмоидных фибром туловища и конечностей. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(1):21–32. [Yadrina A.V., Karpenko V.Yu., Novikova O.V., Bychkova N.M., Derzhavin V.A., Bucharov A.V. Prognostic factors of relapse in the surgical treatment of desmoid fibroids of the trunk and extremities. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019;6(1):21–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-2
59. Williams K.J., Hayes A.J. A guide to oncological management of soft tissue tumours of the abdominal wall. *Hernia.* 2014;18(1):91–7. DOI: 10.1007/s10029-013-1156-x
60. Lakkaraju A., Sinha R., Garikipati R., Edward S., Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol.* 2009;64(6):615–21. DOI: 10.1016/j.crad.2009.01.012
61. Tarzi M., Douedari A., Aldakhil R., Danial A.K., Al-Haj A. Case report: Actinomycosis of the abdominal wall. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(5):rjab171. DOI: 10.1093/jscr/rjab171
62. Vasilescu A.M., Târcoveanu E., Lupascu C., Blaj M., Lupascu Ursulescu C., Bradea C. Abdominopelvic actinomycosis – The diagnostic and therapeutic challenge of the most misdiagnosed disease. *Life (Basel).* 2022;12(3):447. DOI: 10.3390/life12030447
63. Lemaitre M., Aubert S., Chevalier B., Jannin A., Bourry J., Prévost G., et al. Rare forms of lipomatosis: Dercum's disease and Roch-Leri mesosomatous lipomatosis. *J Clin Med.* 2021;10(6):1292. DOI: 10.3390/jcm10061292
64. Шнайдер Н.А., Киселев И.А., Дмитренко Д.В. Клинический случай поздней диагностики нейролипоматоза (болезни Деркума). *Нервно-мышечные болезни.* 2013;2:45–52. [Shnayder N.A., Kiselev I.A., Dmitrenko D.V. Clinical case of the late diagnosis of neurolipomatosis (Dercum's disease). *Neuromuscular Diseases.* 2013;2:45–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-2

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Карпова Мария Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: kmi_2008@mail.ru;
 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Information about the authors

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
 Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
 454092, Chelyabinsk, Voroyskogo str., 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Maria I. Karpova — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University.
 Contact information: kmi_2008@mail.ru;
 454092, Chelyabinsk, Voroyskogo str., 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Карпов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пластической хирургии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ikarpov174@gmail.com;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>

Надточий Никита Борисович — ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-рентгенолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nnb77@bk.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>

Саенко Анна Алексеевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Plastic Surgery and Cosmetology of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.

Contact information: ikarpov174@gmail.com;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>

Nikita B. Nadtochiy — Teaching Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University; Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: nnb77@bk.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>

Anna A. Saenko* — Teaching Assistant, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Поступила: 19.03.2023 Принята: 29.05.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 19.03.2023 Accepted: 29.05.2023 Published: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Anterior Abdominal Wall Pain

Anastasia I. Dolgushina^{1,2}, Maria I. Karpova^{1,2}, Igor A. Karpov¹,
Nikita B. Nadtochiy^{1,2}, Anna A. Saenko^{1*}

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present modern approaches to the differential diagnosis and treatment of anterior abdominal wall pain.

Key points. Pain in the anterior abdominal wall is a common reason for visiting a gastroenterologist and is often misinterpreted. Signs that distinguish it from visceral and parietal pain include local character, a positive Carnett sign and the effectiveness of local anesthetic injection. Among the main causes, it is necessary to highlight diseases that are not accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome, ilioinguinal nerve syndrome, slipping rib syndrome, radiculopathy and myofascial pain syndrome). Another group of causes of pain in the anterior abdominal wall is represented by diseases in which areas of infiltration (tumors, endometriosis, infections) or hernial protrusions are determined, in which radiation methods play an important role in diagnosis.

Conclusion. Knowledge of pathognomonic clinical and instrumental signs is the basis for differential diagnosis and choice of treatment strategy for pathology of the anterior abdominal wall.

Keywords: anterior abdominal wall pain, abdominalgia, Carnett's sign, abdominal pain

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Dolgushina A.I., Karpova M.I., Karpov I.A., Nadtochiy N.B., Saenko A.A. Anterior Abdominal Wall Pain. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-7-19>

Боль в передней брюшной стенке

А.И. Долгушина^{1,2}, М.И. Карпова^{1,2}, И.А. Карпов¹, Н.Б. Надточий^{1,2}, А.А. Саенко^{1*}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить современные подходы к дифференциальному диагнозу и лечению боли в передней брюшной стенке.

Основные положения. Боль в передней брюшной стенке является распространенной причиной обращения к гастроэнтерологу и часто неверно интерпретируется. К признакам, позволяющим отличить ее от висцеральной и париетальной боли, относятся локальный характер, положительный симптом Карнетта и эффективность локальной инъекции анестетика. Среди основных причин следует выделить заболевания, которые не сопровождаются очаговыми изменениями передней брюшной стенки (синдромы ущемления переднего кожного нерва, илиоингинального нерва, «скользящего ребра», радикулопатии и миофасциальный болевой синдром). Другая группа причин боли в передней брюшной стенке представлена заболеваниями, при которых определяются участки инфильтрации (опухоли, эндометриоз, инфекции) или грыжевые выпячивания, при этом важную роль в диагностике играют лучевые методы.

Заключение. Знание патогномичных клинико-инструментальных признаков является основой дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения патологии передней брюшной стенки.

Ключевые слова: боль в передней брюшной стенке, абдоминалгия, симптом Карнетта, абдоминальная боль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Карпова М.И., Карпов И.А., Надточий Н.Б., Саенко А.А. Боль в передней брюшной стенке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-7-19>

Introduction

Abdominal pain is often a difficult diagnostic problem, requiring the involvement of physicians

of various specialties. Traditionally, depending on the mechanism of development, the following types of abdominal pain are distinguished: visceral, parietal, reflected (irradiating) and psychogenic

[1]. An important practical significance is the determination of the nature of the course of abdominal pain. Thus, three months [2] or six months [1] are considered as a time interval characterizing chronic abdominal pain. Among the causes of both acute and chronic abdominal pain, pathology of the anterior abdominal wall is of significant importance [3]. The frequency of its detection depends significantly on the specialization of the physician and the type of medical institution [4]. In previously published studies, pain associated with anterior abdominal wall pathology was the reason for treatment in 2–10 % of cases [5–7] among patients admitted to gastroenterological or surgical hospitals. It is worth noting that the exclusion of organic pathology on the basis of standard diagnostic tests increases the probability of this origin of pain to 30 % [4]. R. Kawamura et al. published a detailed analysis of 12 case histories of patients who, due to ineffective treatment of functional gastrointestinal disorders, underwent additional laboratory and instrumental examinations to rule out the initial diagnosis, resulting in 66.7 % diagnosed with anterior abdominal wall pain [8]. Misinterpretation of the source of pain can warrant numerous expensive examinations, invasive tests, and lead to catastrophizing [9].

Differential diagnosis

The anterior abdominal wall pain can be associated with a wide range of diseases, and there are a number of characteristics that distinguish it

from visceral and parietal pain. As a rule, the pain is clearly localized in a specific area of the anterior abdominal wall, increases with activities that cause abdominal muscle tension: standing and sitting, coughing, laughing, and may decrease in the supine position. Often there is a history of triggers such as physical activity, trauma, abdominal surgery — in this case, the pain may be localized near the scar. The most sensitive and specific physical test for the differential diagnosis of intra-abdominal pathology and pain caused by tension of the muscles of the anterior abdominal wall is the Carnett's sign. This sign is named after the surgeon John B. Carnett, who first proposed it in 1926 [10]. The technique involves palpation of the abdomen to determine the area of maximum soreness when the patient is in the supine position. The patient is then asked to raise both legs or lift the head and shoulders above the bed to tense the abdominal muscles while the physician palpates the abdomen (Figure 1). The Carnett's test is considered positive if palpation of the abdomen in the tense position causes the same or greater pain as in the resting position. Another diagnostic criterion may be the positive effect of local anesthetic injection [11].

In terms of physical and instrumental examination capabilities, the causes of anterior abdominal wall pain can be divided into two groups. The first includes clinical situations when palpation does not reveal focal changes of the anterior abdominal wall. The second group is represented by diseases in which infiltration areas (tumors, endometriosis,

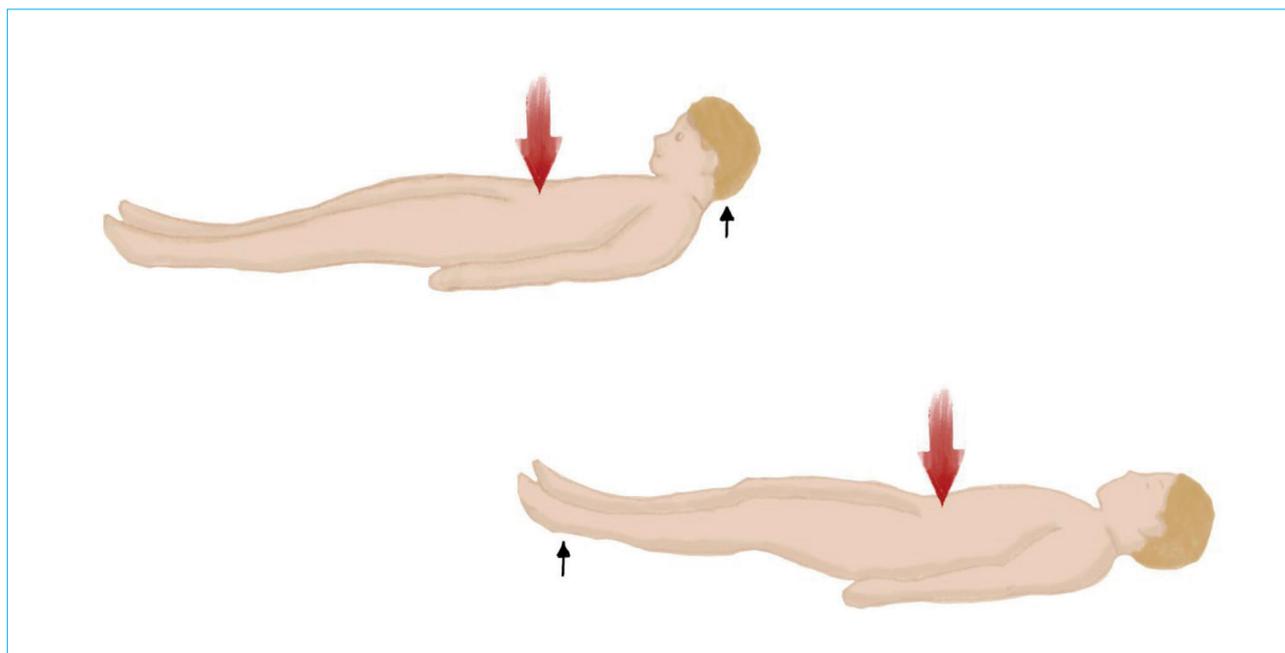


Figure 1. Method for determining Carnett's sign

Рисунок 1. Методика определения симптома Карнетта

Table. Pathology of the anterior abdominal wall
Таблица. Патология передней брюшной стенки

Condition <i>Состояние</i>	Clinical characteristics <i>Клиническая характеристика</i>
Diseases not accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall <i>Заболевания, не сопровождающиеся пальпируемым образованием в передней брюшной стенке</i>	
Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome <i>Синдром ущемления переднего кожного нерва</i>	Localized unilateral sharp pain along the edge of the rectus abdominis muscle. It may radiate to the upper half of the body and worsen with bending forward, shaking, coughing and laughing. Often has a connection with previous physical activity. There is an effect from local injection of anesthetic <i>Локализованная односторонняя резкая боль по краю прямой мышцы живота. Может иррадиировать в верхнюю половину тела, усиливаться при наклоне вперед, тряске, кашле и смехе. Часто имеет связь с предшествующей физической нагрузкой. Есть эффект от локального введения анестетика</i>
Ilioinguinal nerve syndrome <i>Синдром илиоингуинального нерва</i>	The patient has a history of operations with a Pfannenstiel incision, inguinal hernioplasty, and appendectomy. Pain in the iliac region radiating to the groin, upper inner thigh and back, has a piercing character <i>В анамнезе – операции с разрезом по Пфанненштилю, паховая герниопластика, аппендэктомия. Боль в подвздошной области с иррадиацией в пах, верхнюю внутреннюю поверхность бедра и спину, имеет пронизывающий характер</i>
Slipping rib syndrome <i>Синдром «скользящего ребра»</i>	Increased mobility of the anterior ends of the VIII–X ribs. Pain occurs when coughing, sharply turning the body and decreases when lying on the affected side. Diagnostics – “hook” technique (pulling upward the anterior edge of the X rib) and dynamic ultrasound examination <i>Увеличение подвижности передних концов VIII–X ребер. Боль возникает при кашле, резком повороте туловища и уменьшается в положении лежа на пораженной стороне. Диагностика – прием «крючка» (оттягивание вверх переднего края X ребра) и динамическое ультразвуковое исследование</i>
<i>Herpes zoster</i>	Pain and other sensory disturbances, vesicular rash spreading to one or more adjacent dermatomes. In some cases – weakness of the abdominal wall muscles with a myotome distribution <i>Боль и другие сенсорные нарушения, везикулярная сыпь с распространением по одному или нескольким смежным дерматомам. В некоторых случаях – слабость мышц брюшной стенки с миотомным распределением</i>
Radiculopathy in the thoracic spine <i>Радикулопатия в грудном отделе позвоночника</i>	Back pain, paravertebral muscle tension. The pain intensifies with movement. Radicular symptoms in dermatomal or myotomal distribution <i>Боль в спине, напряжение паравертебральных мышц. Боль усиливается при движении. Корешковые симптомы в дерматомном или миотомном распределении</i>
Diabetic thoracic radiculopathy <i>Диабетическая торакальная радикулопатия</i>	Severe pain with dysesthesia spreading along the dermatome in a patient with diabetes mellitus. In some cases, weakness of the abdominal wall muscles with a myotome distribution. May be combined with sensory and motor impairments and other complications of diabetes mellitus <i>Выраженная боль с дизестезией с распространением по дерматому у пациента с сахарным диабетом. В некоторых случаях – слабость мышц брюшной стенки с миотомным распределением. Может сочетаться с сенсорными и двигательными нарушениями, с другими осложнениями сахарного диабета</i>
Transient abdominal pain associated with exercise <i>Преходящая боль в животе, связанная с физической нагрузкой</i>	Pain during sports activities with repetitive movements, localized in the lateral parts of the mid-abdomen along the costal border <i>Боль во время спортивных нагрузок с повторяющимися движениями, локализованная в боковых отделах средней части живота вдоль реберной границы</i>

Continuation of Table. Pathology of the anterior abdominal wall
Продолжение таблицы. Патология передней брюшной стенки

“Sports hernia”, “core muscle damage”, sports pubalgia «Спортивная грыжа», «повреждение основных мышц», спортивная пубалгия	Pain in the groin area in athletes caused by various muscle-tendon injuries in the peripubic area Боли в паховой области у спортсменов, обусловленные различными мышечно-сухожильными повреждениями в окололобковой области
Myofascial pain syndrome Миофасциальный болевой синдром	Trigger points in the muscle upon palpation Триггерные точки в мышце при пальпации
Diseases accompanied by a palpable mass in the anterior abdominal wall Заболевания, сопровождающиеся пальпируемым образованием в передней брюшной стенке	
Hernia Грыжа	Pain in the area of hernial protrusion (epigastric, hypogastric, umbilical, Spigelian line, inguinal, postoperative) Боль в области грыжевого выпячивания (эпигастрий, гипогастрий, пупочная, спигелиевой линии, паховая, послеоперационная)
Damage/hematoma of the muscles of the anterior abdominal wall Повреждение/гематома мышц передней брюшной стенки	Taking anticoagulants, severe cough, history of trauma. A palpable, painful formation that increases with tension in the abdominal muscles. There may be signs of acute blood loss (hypotension, anemia) Прием антикоагулянтов, сильный кашель, травма в анамнезе. Пальпируемое болезненное образование, увеличивающееся при напряжении мышц живота. Возможны признаки острой кровопотери (гипотония, анемия)
Endometriosis of the anterior abdominal wall Эндометриоз передней брюшной стенки	Cyclic abdominal pain, history of laparotomy, palpable tender masses Циклическая абдоминальная боль, лапаротомия в анамнезе, пальпируемые болезненные образования
Benign and malignant neoplasms Доброкачественные и злокачественные новообразования	Painful mass, often deeply located, increasing in size over time, the possible presence of a proven malignant tumor of another location Болезненные образования, часто глубоко расположенные, увеличивающиеся в размерах в динамике, возможно наличие доказанной злокачественной опухоли другой локализации
Dercum's disease (neurolipomatosis) Болезнь Деркума (нейролипоматоз)	Obesity with multiple painful lipomatosis Ожирение с множественным болезненным липоматозом
Infections of the anterior abdominal wall Инфекции передней брюшной стенки	Possible fever, weakness, weight loss. History of injuries, surgeries. If the causative agent is actinomycosis, it can be detected by histological examination. Возможно повышение температуры, слабость, снижение массы тела. Травмы, операции в анамнезе. В случае если возбудителем являются актиномицеты, диагноз может быть подтвержден при гистологическом исследовании

infections) or hernias are detected (Table) [12]. In the second case, radiation methods play the most important role in diagnosis [13–15].

Etiology of pain in the anterior abdominal wall

The most common cause of abdominal wall pain is **anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES)**. The first description of this syndrome was made in 1792 by J.P. Frank, who defined the condition as “muscular peritonitis” [16]. John B. Carnett at the beginning of the 20th century called the syndrome “intercostal

neuralgia” and stated its high prevalence among patients presenting with complaints of abdominal pain [10]. The modern English-language term “abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome” was introduced in 1972 by W.V. Applegate [16]. T. van Assen et al. analyzed a database of patients presenting with acute abdominal pain to the emergency department during the period 2011–2012. The frequency of ACNES as a cause of referrals was 2 %, which allowed them to calculate the prevalence of ACNES as 1:1800 patients in the general population [6].

The mechanism of nerve injury in this syndrome is not fully known. It is thought that branches of the lower thoraco-abdominal intercostal nerves Th7–Th12 may be pinched at the lateral edge of the rectus abdominis, where they run from the inner part of the abdominal wall to the outer part at right angles. At this location (about three-quarters of the length of the rectus muscle), there is a fibrous ring that provides a smooth surface for the bundle, consisting of the nerve and its vessels surrounded by fatty and connective tissue, to pass through. After passing through the aponeurosis of the rectus abdominis muscle the cutaneous nerves make another right angle to continue along the abdominal wall. The complex course of the nerve creates prerequisites for its local compression at the level of the fibrous ring, including bundle herniation in case of increased intra-abdominal pressure, tension of the muscles of the anterior abdominal wall [12].

The main clinical manifestation of ACNES is acute or chronic pain, with localization along the edge of the rectus abdominis, usually unilateral. The pain may irradiate to the upper half of the body, increase with forward bending, shaking, coughing and laughing, occur spontaneously or be associated with previous physical activity. Some patients are characterized by a decrease in symptoms in the horizontal position. Wearing a bandage (tight belt, corset) does not reduce the pain, on the contrary, it may increase it. As a diagnostic tool, a questionnaire including 18 questions detailing symptoms is proposed, but it has not been validated in Russia [6].

An objective examination reveals an area of clearly localized pain on palpation along the edge of the rectus abdominis muscle and a positive Carnett's sign [17]. A disproportionately strong sensation of pain when squeezing the skin area in the zone of maximum pain (positive "pinch test") is characteristic [18]. Analysis of data from 1,116 patients allowed us to identify four main characteristics of ACNES: sensory disturbances in the area of pain sensation (78 %), positive pinch (78 %) and Carnett's sign (87 %), and response to local injection therapy (81 % of patients noted a twofold reduction in pain) [19].

Over the years, various physical ACNES therapies have been studied, especially deep tissue massage and percutaneous electrical nerve stimulation [20]. Currently, a common treatment algorithm includes the use of antidepressants and/or anticonvulsants, and, if they are ineffective, the sequential use of a minimally invasive method – local injection therapy and, if ineffective,

neurectomy [19]. Local anesthetic injections (5 mL of 1 % lidocaine, possibly in combination with glucocorticosteroids) into the trigger point on the abdominal wall are performed under or without ultrasound control, result in rapid symptom relief within 2–3 minutes, and are not only a therapeutic method, but also a diagnostic test. In general, in 50–86 % of patients after this manipulation there is a regression of symptoms, and the duration of the effect was different [21]. During neurectomy, the terminal nerve branches of the *n. intercostales* are removed at the point of maximal pain above the rectus abdominis muscle; performing the operation results in a positive outcome in 73 % of patients [22].

Another common cause of abdominal pain is **damage to the ilioinguinal and iliohypogastric nerves**. As a rule, this syndrome develops in patients who have undergone surgical interventions in the lower abdominal cavity: inguinal hernioplasty, appendectomy and gynecological interventions with Pfannenstiel incision. The ilioinguinal and iliohypogastric nerves are branches mainly of the L₁ root, contain some fibers from L₂ (ilioinguinal) and Th₁₂ (iliohypogastric), envelop the transverse and internal oblique muscles, pass through the internal and external oblique muscles of the abdomen below and medial to the anterior superior iliac ostium. They then pass through the inguinal canal and exit through the external inguinal ring. The ilioinguinal nerve is thought to be slightly more likely to be injured because it is located directly under the external oblique fascia. The mechanisms of damage to both nerves include mechanical trauma with a suture or surgical mesh [23].

Clinical symptoms may appear immediately or some time after the traumatic impact. Pain has a burning, piercing character, often accompanied by hyperalgesia, allodynia and other manifestations of neuropathic pain. Pain may have a postural character, often intensifies with abdominal distension. Sensory disturbance in the zone of innervation of the affected nerve is possible. Localization of symptoms – in the lower abdomen, typically spreading to the thigh, leg and genital area. Diagnosis is made on the basis of physical examination: pain on palpation over the nerve exit site near the iliac spinous process and positive Carnett's sign. One of the techniques that increase pain sensations is the maneuver "bending and twisting", in which the patient stands, overextends and turns the torso from and to the painful side. An additional diagnostic test is the effect of local anesthetic injection, which is injected

into the suspected site of compression or into the area of maximum pain [23]. Some studies have recommended the use of paravertebral blockade of the L₁ and L₂ roots to differentiate the affected nerves — pain relief with paravertebral blockade indicates in favor of the diagnosis of ilioinguinal nerve involvement. If oral analgesics and local injection therapy have no effect, nerve ablation or surgical treatment is sometimes used [24].

The **sliding rib syndrome** is associated with irritation of the intercostal nerve when false ribs (VIII–X) are hypermobile. The anterior ribs, due to weakness or rupture of the intercartilaginous joints, “slip” out of their normal anatomical position and may overlap the ribs above [25]. The first description was made in 1919 by the British orthopedist E.F. Cyriax, and later in the literature this syndrome was referred to as “Cyriax syndrome” and “snapping rib syndrome” [26]. The sliding rib syndrome can be associated with congenital anomaly, connective tissue dysplasia and occur due to trauma, either sports or domestic. The clinical picture is usually presented by sudden pain that can progress to dull, aching and spilling pain. Provoking factors are various movements, including bending, turning, coughing, relief is brought by lying on the affected side. Often patients can feel sliding, clicking in the lower part of the chest at certain movements [25]. Radiation diagnostic methods are usually uninformative, various variants of dynamic ultrasound have been proposed [27]. The “hook” symptom is the most important for diagnosis, when the doctor initially places his fingers under the lower edge of the rib arch, then moves them forward and upward, which is accompanied by displacement of the “sliding” rib and sharp pain [27]. The treatment includes the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local injection therapy with exposure to the corresponding intercostal nerve, which relieves pain and is an additional criterion for diagnosis. In patients refractory to conservative treatment, surgical resection of the anterior rib and various modifications of rib fixation are possible [28].

Radiculopathy in thoracic spine. The area of pain in lesions of Th₇–Th₁₂ extends to the abdominal wall, with the Th₇ dermatome corresponding to the subcostal region and the level of the ureter, Th₁₀ — to the level of the umbilicus, and Th₁₂ — to the iliac region. The causes of radiculopathies can be vertebrogenic compression, trauma, *Herpes zoster*, diabetes mellitus, less often other pathologic processes.

Discogenic radiculopathy. Root injury is usually associated with disc extrusion (herniation).

It should be noted that herniated discs at the level of the thoracic spine are relatively rare — less than 1 % of all herniated discs, and much less often compared to the cervical and lumbar spine lead to compression of nerve structures due to a sufficiently large reserve of space in the spinal canal at this level. Usually, but not always, there is back pain, tension of paravertebral muscles. The pain spreads over the dermatome, is often shooting in nature, but can be constant and burning. Radiculopathies are characterized by a “mechanical type of pain” with an increase in its severity with movement and a decrease at rest, increased with coughing, sneezing and pushing, increased with flexion of the neck. In some cases, a zone of altered sensitivity with distribution over a specific dermatome is identified. In 20 % of patients with thoracic radiculopathy, motor symptoms develop in the form of paresis of the muscles of the anterior abdominal wall, which is noticeable by asymmetry in the contraction of the abdominal muscles, bulging of the abdominal wall on the affected side in the upright position. This may be accompanied by a decrease in the corresponding abdominal reflex. When Th₉–Th₁₀ roots are affected, the Beever’s sign is described — displacement of the umbilical ring upward when the head is tilted. Paresis of the anterior abdominal wall muscles can mimic the picture of flatulence, which significantly complicates differential diagnosis with abdominal gastrointestinal diseases, especially when accompanied by complaints of abdominal discomfort and bloating [29]. Some patients with disc herniations at the thoracic level have clinical symptoms beyond radiculopathy. Leg weakness, increased knee and Achilles reflexes, abnormal foot signs, conductive sensory disturbances, and pelvic disorders are indicative of myelopathy, which significantly changes the management of the patient and makes it necessary to consider surgical intervention first [30].

In the diagnosis of radiculopathies, magnetic resonance imaging (MRI) of the spine is of leading importance, which makes it possible to visualize the nature and severity of structural abnormalities. As a rule, the reason for the examination is the need for a differential diagnosis, first of all, in case of suspicion of oncological or inflammatory process, or the lack of effect of standard analgesic treatment within 4–6 weeks and the planning of local injection therapy or surgical treatment.

The approach to therapy of thoracic radiculopathies depends on the severity of pain, its duration (acute, chronic), and the presence of comorbidities. Given the lack of specific recommendations for this lesion localization, treatment methods

similar to those for discogenic lumbosacral radiculopathy are usually used [31, 32]. Transforaminal epidural corticosteroid injections performed under the control of various imaging techniques have gained particular importance in the therapy of patients with radicular lesions at the thoracic level in recent years [33]. However, some investigators caution against topical diagnostic errors in selecting the target of therapy, given the large variability in dermatome maps [34].

Herpes zoster is another possible cause of anterior abdominal wall pain. *Herpes zoster* reactivation, which occurs in 30–50 % of people during their lifetime, causes lesions of the sensitive ganglia, including the posterior roots at the thoracic level. This leads to the development of vesicular rashes localized in the area of one or more adjacent dermatomes, which in the acute phase of the disease is accompanied by pain, burning, itching. In 10–34 % of patients, neuropathic pain syndrome persists for more than 6 months, in which case postherpetic neuralgia is diagnosed. Herpes zoster presents a serious diagnostic problem usually at an early stage before the manifestation of characteristic rashes within 1–7 days. As in radiculopathy of other genesis, some cases of herpetic ganglioneuritis develop motor symptoms with weakness of the muscles of the anterior abdominal wall.

Diagnosis of *Herpes zoster* when typical rashes appear is usually not very difficult. However, in difficult cases, it should be taken into account that the most accurate test for the diagnosis of Herpes zoster is PCR for varicella zoster DNA in vesicle samples with sensitivity and specificity of 95 and 100 %, respectively [35].

Early and proper administration of antiviral agents is of key importance in the treatment of *Herpes zoster*. Therapy in the acute phase of the disease usually includes non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen, in case of intense resistant pain opioids may be prescribed, additionally antidepressants and/or anticonvulsants may be used. Therapy of postherpetic neuralgia follows the principles of neuropathic pain treatment, the first choice drugs are usually transdermal systems with lidocaine and gabapentinoids (gabapentin, pregabalin) [36].

Asymmetric diabetic neuropathy. Diabetic thoracic radiculopathy is a rare lesion both in terms of the causes of radiculopathy and among neurologic complications of diabetes mellitus. In the development of this pathology, a significant role is played by diabetic microangiopathy. Pain syndrome develops acutely or subacutely, is usually intense, often accompanied by excruciating

dysesthesias. The distribution of pain has a radicular pattern with distribution around the trunk. However, the involvement of branches of the spinal nerve can be selective, which is manifested by pain localized to a certain area of the abdominal wall. Sometimes the lesion affects several thoracic dermatomes on one or both sides [37]. In some cases, weakness of the muscles of the anterior abdominal wall — “pseudohernia” — develops. There is evidence that needle electromyography can detect abnormalities in paraspinal or abdominal wall muscles in patients without obvious motor deficits [38]. Diagnosis of diabetic thoracic radiculopathy usually requires exclusion of discogenic pathology. The pain syndrome usually gradually regresses over weeks/months with treatment. Therapy is aimed at effective pain control; no specific recommendations have been developed.

Transient abdominal pain related to physical activity is considered as an independent syndrome in some literature [39]. As a rule, it concerns young people with abdominal pain, occurring during sport activities with repetitive movements (running, horseback riding). Localization in the lateral parts of the middle abdomen along the rib arch is characteristic, although it may occur in any parts and be accompanied by shoulder pain. The character of pain varies from sharp, stabbing to aching or pulling. The syndrome occurs in people of any gender and stature and can be observed even in well trained athletes. A provoking factor may be the ingestion of hypertonic drinks before exertion. Several theories have been proposed to explain the mechanism of pain onset, including diaphragmatic ischemia, compression of the phrenic artery by the medial arch ligament, and irritation of the parietal peritoneum. Commonly accepted recommendations for prevention include abstaining from large amounts of food and drink 2–4 hours before exercise, improving posture, and wearing a wide belt [40].

So-called “**sports hernia**” or **athletic pubalgia** has also been associated with physical activity. This syndrome also appears in the literature under the name “**core muscle injury**” and, despite the name, is not a true hernia. Currently, this syndrome combines various musculotendinous injuries in the peripubic region in athletes: tendinopathy of the rectus abdominis, contracture of the adductor muscle, inguinal hernia, femoroacetabular impingement and pubic osteitis [41].

Myofascial syndrome is one of the most common causes of musculoskeletal pain, in which trigger points are formed in muscles — areas of hyperexcitability, mechanical impact on which

leads to localized and reflected pain. Myofascial syndrome can develop in various muscles/muscle groups, including abdominal wall muscles. Causes of myofascial pain development are local overload and microdamage of muscle fibers, or reflex effects due to the phenomenon of visceromotor convergence secondary to various pathological processes. In particular, myofascial syndrome sometimes occurs in patients with organic gastrointestinal diseases and persists after resolution of the visceral cause of pain [42]. A positive Carnett's sign is helpful in diagnosis. Treatment is aimed at eliminating the cause and pain relief. Local injections of local anesthetics and glucocorticosteroids into trigger points and methods of postisometric relaxation are highly effective [12].

Hernias of the anterior abdominal wall.

Hernias of the anterior abdominal wall, even without impingement, can be one of the causes of abdominal pain [43]. Acquired hernias include postoperative hernias, which can occur wherever there has been an incision. The “weak” areas of the abdominal wall where hernias form in the presence of risk factors initially include the epigastric and inguinal regions, the umbilical ring, the white line of the abdomen, and the semilunar (Spigelian) line [44]. Spigelian hernias, given their rarity (0.1–2.4 % of all abdominal wall hernias), may be the cause of unrecognized abdominal pain [45]. One study demonstrated that up to 15 % of hernias are occult (not visible on examination, detected incidentally during radiation examination) [46]. Although the significance of such hernias is not completely clear, they could potentially be the cause of localized pain or discomfort. Radiologic diagnostic methods are the most informative for the diagnosis of abdominal wall hernias, especially when planning treatment [47].

Hematoma of the rectus sheath a rare and potentially dangerous clinical situation [48]. Hematomas most often occur in patients after abdominal trauma and surgical interventions. Elderly patients receiving anticoagulant therapy are at risk, especially after episodes of severe coughing [49]. Cases of anterior abdominal wall hematomas after COVID-19 infection have been described [50]. In addition to abdominal pain, the most frequent symptom is the presence of a palpable mass that does not cross the midline and may enlarge with contraction of the anterior abdominal wall muscles (Fothergill's sign). Physical examination in some patients may reveal ecchymoses on the anterior abdominal wall. Ultrasound and/or computed tomography (CT)

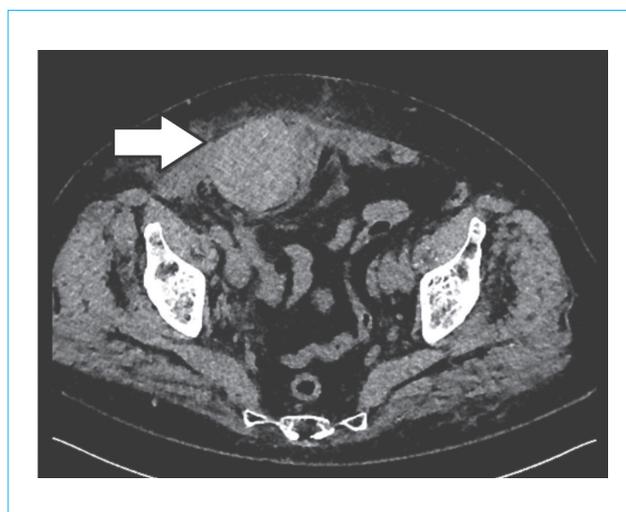


Figure 2. Abdominal computed tomography without contrast enhancement in a 62-year-old patient taking warfarin who presented with acute pain and swelling of the anterior abdominal wall. There is a hematoma — hyperdense (+73HU) homogeneous well-circumscribed round mass in the anterior abdominal wall (data obtained by the authors of the article)

Рисунок 2. Компьютерная томограмма брюшной полости без контрастирования пациента 62 лет, принимающего варфарин, который поступил с острой болью и отеком передней брюшной стенки. В структуре передней брюшной стенки определяется гематома — гиперплотное (+73 HU) однородное округлое образование с четкими границами (собственные данные)

of the anterior abdominal wall is necessary to confirm the diagnosis (Fig. 2).

A third of patients have signs of acute blood loss: decreased blood pressure and anemia. Such bleeding can be profuse and life-threatening, especially if it occurs in the region of the lower rectus muscle and spreads into the antecubital space (Retzius space) [51]. In most cases, conservative tactics are effective; less often, emergency intervention is necessary, consisting in surgical evacuation of the hematoma and ligation of the bleeding vessel [52].

Endometriosis of the anterior abdominal wall. Endometriosis of the anterior abdominal wall is a rare condition with an incidence of about 0.03–0.45 % and represents the appearance of endometrioid foci in the rectus abdominis or dermis, which occurs following various obstetric and gynecologic surgeries [53]. Endometriosis is most often localized in the area of the postoperative scar after cesarean section (about 85 % of all cases), but it can also occur after other interventions, including laparoscopic procedures [54]. The possible time from surgery

to diagnosis can vary from three months to two decades [53]. According to S.I. Elgina et al. when analyzing the localization of extragenital endometriosis, it was found that in 76.6 % of cases the lesion of the anterior abdominal wall is localized in the postoperative scar and in 23.3 % of patients – in soft tissues [55].

The main clinical manifestation is localized pain at the scar site during menstruation; in rare cases, the patient has skin changes, local nodules, ecchymoses on the abdominal wall during menstruation, or hyperpigmentation of the scar [56]. Transabdominal ultrasound remains the main screening tool, with subsequent clarification of the diagnosis and lesion volume by MRI or CT. Surgical treatment in the situation of endometriosis of the anterior abdominal wall is the main method of treatment.

Benign and malignant masses of the anterior abdominal wall. Tumors of the anterior abdominal wall can originate from skin, muscle, fat, bone, vessels, or be metastatic [14]. Metastatic lesion (Fig. 3) and desmoid tumor (Fig. 4) are the most common [15].

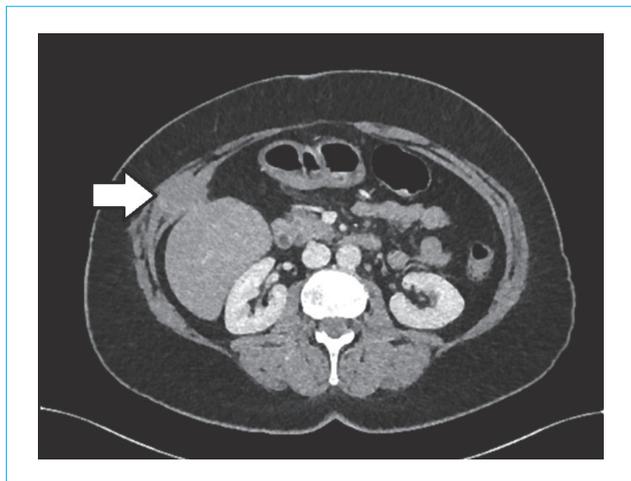


Figure 3. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (venous phase) of a 59-year-old patient with a history of lung carcinoma. There is solid lobulated mass with homogeneous diffuse contrast enhancement in the anterior abdominal wall muscles. According to the results of fine needle biopsy, metastasis of lung carcinoma (data obtained by the authors of the article)

Рисунок 3. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (венозная фаза) пациента 59 лет с карциномой легкого в анамнезе. В структуре мышц передней брюшной стенки солидное образование дольчатой формы, однородной структуры с диффузным контрастированием. По результатам пункционной биопсии – метастаз карциномы легкого (собственные данные)

Desmoid tumor is a rare monoclonal tumor of deep soft tissues (musculoaponeurotic structures, fascia and ligaments) that is characterized by infiltrative growth, frequent recurrence and no tendency to metastasize. Tumors may occur sporadically or be associated with Gardner's syndrome. Clinical manifestations depend on the size and localization of the tumor: most often patients complain of painful nodular masses or dense infiltrates without clear boundaries [57, 58]. In general, the signs suspicious for malignancy are the presence of pain on palpation, size greater than 5 cm, location under the deep fascia, dynamic growth, recurrence after resection, and the presence of a proven malignant tumor of other localization [59, 60]. Since in most situations the clinical picture is nonspecific, radiation diagnostic methods (ultrasound, contrast-enhanced CT or MRI) are of paramount importance [13].

Infections of the anterior abdominal wall can develop after surgical interventions (Fig. 5) or be caused by specific pathogens such as actinomycosis [61]. Biopsy and morphologic



Figure 4. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (delayed phase) of a 38-year-old patient with complaints of minor pain and discomfort in the periumbilical region on the left. There is solid rounded well-circumscribed mass with homogeneous diffuse contrast enhancement in the left rectus muscle. According to the results of fine needle biopsy, a desmoid tumor (data obtained by the authors of the article)

Рисунок 4. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (отсроченная фаза) пациента 38 лет с жалобами на незначительную болезненность и дискомфорт в околопупочной области слева. В структуре левой прямой мышцы определяется солидное округлое образование с четкими границами, однородной структуры, с равномерным диффузным контрастированием. По результатам пункционной биопсии – десмоидная опухоль (собственные данные)

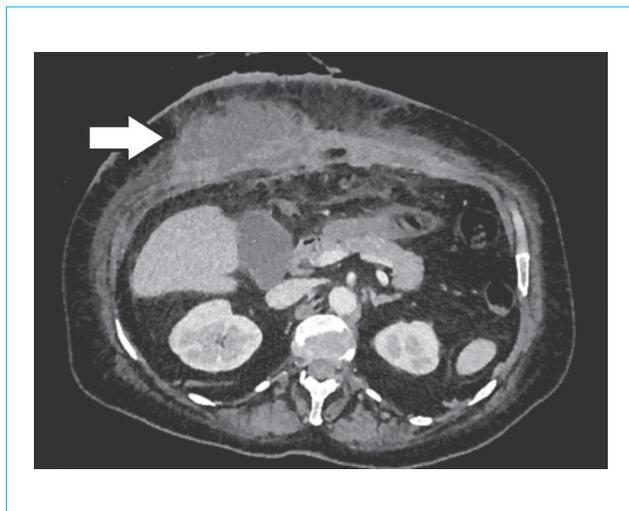


Figure 5. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (venous phase) of a 57-year-old patient with diabetes mellitus and complaints of fever, swelling and pain in the anterior abdominal wall. A circumscribed liquid round formation with a thin capsule and perifocal infiltration is determined; during surgery, an abscess of the anterior abdominal wall is confirmed (data obtained by the authors of the article)

Рисунок 5. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием (венозная фаза) пациента 57 лет, с сахарным диабетом, жалобами на лихорадку, отек и боль в передней брюшной стенке. Определяется ограниченное жидкостное округлое образование с тонкой капсулой, перифокальной инфильтрацией, при оперативном вмешательстве подтвержден абсцесс передней брюшной стенки (собственные данные)

examination of the mass are necessary to verify the diagnosis [62].

Rare causes of abdominal pain include **Dercum's disease (neurolipomatosis)**, formerly called "adiposis dolorosa", which is an orphan disease. It is characterized by the appearance of multiple lipomas, accompanied by chronic pain, in obese individuals. Symptoms are resistant to conventional analgesics, can be provoked by mild irritation (rubbing against clothing), accompanied by ecchymoses and

neuropsychiatric disorders [63, 64]. No specific therapy has been developed.

Conclusion

Pathology of the abdominal wall is a common cause of abdominal pain and is represented by a wide range of diseases. An interdisciplinary approach, knowledge of pathognomonic signs and the use of radiation examination methods are the basis of the differential diagnosis.

Литература / References

- 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. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(4):71–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Lapina T.L., Baranskaya E.K., Osipenko M.F., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):71–80 (In Russ.)].
- Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Нечаев В.М., Дамулин И.В., Баранов С.А., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Попова И.Р. и др. Абдоминальная боль при заболеваниях периферической нервной системы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):407–12. [Nechaev V.M., Damulin I.V., Baranov S.A., Shulpeikova Yu.O., Baranskaya E.K., Popova I.R., et al. Abdominal pain in diseases of the peripheral nervous system. *Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(2):407–12 (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14101
- Koop H., Koprdoва S., Schürmann C. Chronic abdominal wall pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(4):51–7. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0051
- Adibi P., Toghiani A. Chronic abdominal wall pain: Prevalence in out-patient. *J Pak Med Ass*. 2012;62(3 Suppl 2):S17–20.
- Van Assen T., Brouns J.A., Scheltinga M.R., Roumen R.M. Incidence of abdominal pain due to the anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in an emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:19. DOI: 10.1186/s13049-015-0096-0
- Srinivasan R., Greenbaum D.S. Chronic abdominal wall pain: A frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):824–30. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05662.x
- Kawamura R., Harada Y., Shimizu T. Diagnostic effect of consultation referral from gastroenterologists to generalists in patients with undiagnosed chronic abdominal pain: A retrospective study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9):1150. DOI: 10.3390/healthcare9091150
- Glissen Brown J.R., Bernstein G.R., Friedenberг F.K., Ehrlich A.C. Chronic abdominal wall pain: An under-recognized diagnosis leading to unnecessary testing. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):828–35. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000636
- Carnett J.B. Intercostal neuralgia as a cause of abdominal pain and tenderness. *J Surg Gynecol Obstet*. 1926;42:625–32.
- Kamboj A.K., Hoversten P., Oxentenko A.S. Chronic abdominal wall pain: A common yet overlooked etiology of chronic abdominal pain. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):139–44. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.018
- Shian B., Larson S.T. Abdominal wall pain: Clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):429–36.
- Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Fowler K.J., Garcia E.M., Kim D.H., Cash B.D., Chang K.J., Feig B.W., et al. ACR Appropriateness Criteria® palpable

- abdominal mass-suspected neoplasm. *J Am Coll Radiol*. 2019(11S):S384–91. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.05.014
14. *Bashir U., Moskovic E., Strauss D., Hayes A., Thway K., Pope R., et al.* Soft-tissue masses in the abdominal wall. *Clin Radiol*. 2014;69(10):e422–31. DOI: 10.1016/j.crad.2014.06.006
 15. *Ballard D.H., Mazaheri P., Oppenheimer D.C., Lubner M.G., Menias C.O., Pickhardt P.J., et al.* Imaging of abdominal wall masses, masslike lesions, and diffuse processes. *Radiographics*. 2020;40(3):684–706. DOI: 10.1148/rq.2020190170
 16. *Applegate W.V.* Abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): A commonly overlooked cause of abdominal pain. *Perm J*. 2002;6(3):20–7.
 17. *Takada T., Ikusaka M., Ohira Y., Noda K., Tsukamoto T.* Diagnostic usefulness of Carnett's test in psychogenic abdominal pain. *Intern Med*. 2011;50(3):213–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4179
 18. *Lindsetmo R.O., Stulberg J.* Chronic abdominal wall pain – a diagnostic challenge for the surgeon. *Am J Surg*. 2009;198(1):129–34. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.10.027
 19. *Mol F.M.U., Maatman R.C., De Joode L.E.G.H., Van Eerten P., Scheltinga M.R., Roumen R.* Characteristics of 1116 consecutive patients diagnosed with anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Ann Surg*. 2021;273(2):373–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003224
 20. *Cofano G., LaCourt S., Nguyen S.* Conservative management of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: A case report. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;26:141–6. DOI: 10.1016/j.jbmt.2020.12.012
 21. *Oor J.E., Ünlü Ç., Hazebroek E.J.* A systematic review of the treatment for abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Am J Surg*. 2016;212(1):165–74. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.12.013
 22. *Madura J.A., Madura J.A. 2nd, Copper C.M., Worth R.M.* Inguinal neurectomy for inguinal nerve entrapment: an experience with 100 patients. *Am J Surg*. 2005;189(3):283–7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.015
 23. *Charipova K., Gress K., Berger A.A., Kassem H., Schwartz R., Herman J., et al.* A comprehensive review and update of post-surgical cutaneous nerve entrapment. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(2):11. DOI: 10.1007/s11916-020-00924-1
 24. *Chhipa I., Cheesman Q.* Slipping rib syndrome in an adolescent wrestler. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e232514. DOI: 10.1136/bcr-2019-232514
 25. *Gress K., Charipova K., Kassem H., Berger A.A., Cornett E.M., Hasoon J., et al.* A comprehensive review of slipping rib syndrome: Treatment and management. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4 Suppl 1):189–96.
 26. *McMahon L.E.* Slipping rib syndrome: A review of evaluation, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(3):183–8. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.009
 27. *McMahon L.E.* Recurrent slipping rib syndrome: Initial experience with vertical rib stabilization using bioabsorbable plating. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(3):334–7. DOI: 10.1089/lap.2019.0519
 28. *Ki M.J., Woo C.J., Oh Y.J., Nam S.H., Doo A.R.* Unusual presentations of thoracic disc herniation treated by thoracic epidural block: Case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e29618. DOI: 10.1097/MD.00000000000029618
 29. *Safi S.S., Allyan A., Ali A., Raza A.* Diagnosis and management of thoracic intradural extra-arachnoidal disc herniation. *Surg Neurol Int*. 2022;13:73. DOI: 10.25259/SNI_16_2022
 30. *Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др.* Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A., et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
 31. *Российская ассоциация хирургов-вертебрологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России.* Дегенеративные заболевания позвоночника: клинические рекомендации. 2021. [Russian Association of Spine Surgeons, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. Degenerative diseases of the spine: clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/727>
 32. *Levin J., Chan J, Huynh L, Smuck M., Koltsov J., Kesikburun B., et al.* Thoracic transforaminal epidural steroid injection for management of thoracic spine pain: A multicenter cross-sectional study of short-term outcomes. *Interventional Pain Med*. 2021;1(1):100004. DOI: 10.1016/j.inpm.2021.100004
 33. *Lee M.W., McPhee R.W., Stringer M.D.* An evidence-based approach to human dermatomes. *Clin Anat*. 2008;21(5):363–73. DOI: 10.1002/ca.20636
 34. *Jeon Y.H.* Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain*. 2015;28(3):177–84. DOI: 10.3344/kjp.2015.28.3.177
 35. *Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др.* Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4:5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V., et al. Neuropathic pain: Clinical guidelines for the diagnosis and treatment from the Russian Society for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;4:5–41. (In Russ.)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
 36. *Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J.* Diabetic neuropathy part 2: Proximal and asymmetric phenotypes. *Neurol Clin*. 2013;31(2):447–62. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.02.003
 37. *Chiu H.K., Trencle D.L.* Diabetic neuropathy, the great masquerader: Truncal neuropathy manifesting as abdominal pseudohernia. *Endocr Pract*. 2006;12(3):281–3. DOI: 10.4158/EP.12.3.281
 38. *Morton D., Callister R.* Exercise-related transient abdominal pain (ETAP). *Sports Med*. 2015;45(1):23–35. DOI: 10.1007/s40279-014-0245-z
 39. *Muir B.* Exercise related transient abdominal pain: A case report and review of the literature. *J Can Chiropr Assoc*. 2009;53(4):251–60.
 40. *Kraeutler M.J., Mei-Dan O., Dávila Castrodad I.M., Talishinskiy T., Milman E., Scillia A.J.* A proposed algorithm for the treatment of core muscle injuries. *J Hip Preserv Surg*. 2021;8(4):337–42. DOI: 10.1093/jhps/hnab084
 41. *Niraj G.* Pathophysiology and management of abdominal myofascial pain syndrome (AMPS): A three-year prospective audit of a management pathway in 120 patients. *Pain Med*. 2018;19(11):2256–66. DOI: 10.1093/pm/pnx343
 42. *Беляева И.Б., Мазуров В.И.* Миофасциальный синдром в практике клинициста: диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(32):8–14. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Myofascial syndrome in clinician practice: Diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(32):8–14. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-32-8-14
 43. *Salameh J.R.* Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surg Clin North Am*. 2008;88(1):45–60. DOI: 10.1016/j.suc.2007.10.004
 44. *Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Климентов М.Н.* Грыжи живота: учебное пособие. *Ижевск*, 2011. [Styazhkina S.N., Sitnikov V.A., Klimentov M.N. Abdominal hernias: Textbook. *Izhevsk*, 2011. (In Russ.)].

45. Siosaki M.D., Costa M.M., Figueiredo H.F., da Silva Junior M.F., da Silva Junior R.A. A differential diagnosis in chronic lower abdominal pain. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(10):504–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.06.005
46. Cherla D.V., Viso C.P., Moses M.L., Holihan J.L., Ko T.C., Kao L.S., et al. Clinical assessment, radiographic imaging, and patient self-report for abdominal wall hernias. *J Surg Res.* 2018;227:28–34. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.014
47. Garcia E.M., Pietryga J.A., Kim D.H., Fowler K.J., Chang K.J., Kambadakone A.R., et al. ACR Appropriateness Criteria® Hernia. *J Am Coll Radiol.* 2022;19(11S):S329–40. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.09.016
48. Kasotakis G. Retroperitoneal and rectus sheath hematomas. *Surg Clin North Am.* 2014;94(1):71–6. DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.007
49. Sheth H.S., Kumar R., DiNella J., Janov C., Kaldas H., Smith R.E. Evaluation of risk factors for rectus sheath hematoma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):292–6. DOI: 10.1177/1076029614553024
50. Dennison J.J., Carlson S., Faehling S., Phelan H., Tariq M., Mubarik A. Splenic infarction and spontaneous rectus sheath hematomas in COVID-19 patient. *Radiol Case Rep.* 2021;16(5):999–1004. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.02.016
51. İliklerden Ü.H., Kalaycı T. Treatment of rectus sheath hematomas: Eight years of single-center experience with a review of literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(2):222–30. DOI: 10.14744/tjtes.2020.22893
52. Semeraro V., Vidali S., Borghese O., Ganimede M.P., Gandini R., Di Stasi C., et al. Glue embolization in the management of rectus sheath hematomas. *Vasc Endovascular Surg.* 2022;56(3):269–76. DOI: 10.1177/15385744211068742
53. Carsote M., Terzea D.C., Valea A., Gheorghisan-Galateanu A.A. Abdominal wall endometriosis (a narrative review). *Int J Med Sci.* 2020;17(4):536–42. DOI: 10.7150/ijms.38679
54. Koninckx P.R., Ussia A., Wattiez A., Zupi E., Gomel V. Risk factors, clinical presentation, and outcomes for abdominal wall endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):342–3. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.11.022
55. Елгина С.И., Лаврова Е.В. Экстрагенитальный эндометриоз: клинико-анамнестические особенности. *Медицина в Кузбассе.* 2021;20(2):47–9. [Elgina S.I., Lavrova E.V. Extragenital endometriosis: Clinical and anamnestic features. *Medicine in Kuzbass.* 2021;20(2):47–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10021
56. Alnafisah F., Dawa S.K., Alalfy S. Skin endometriosis at the caesarean section scar: A case report and review of the literature. *Cureus.* 2018;10(1):e2063. DOI: 10.7759/cureus.2063
57. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020;127:96–107. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.013
58. Ядрина А.В., Карпенко В.Ю., Новикова О.В., Бычкова Н.М., Державин В.А., Бухаров А.В. Прогностические факторы рецидивов при хирургическом лечении десмоидных фибром туловища и конечностей. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(1):21–32. [Yadrina A.V., Karpenko V.Yu., Novikova O.V., Bychkova N.M., Derzhavin V.A., Bucharov A.V. Prognostic factors of relapse in the surgical treatment of desmoid fibroids of the trunk and extremities. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019;6(1):21–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-2
59. Williams K.J., Hayes A.J. A guide to oncological management of soft tissue tumours of the abdominal wall. *Hernia.* 2014;18(1):91–7. DOI: 10.1007/s10029-013-1156-x
60. Lakkaraju A., Sinha R., Garikipati R., Edward S., Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol.* 2009;64(6):615–21. DOI: 10.1016/j.crad.2009.01.012
61. Tarzi M., Douedari A., Aldakhil R., Danial A.K., Al-Haj A. Case report: Actinomycosis of the abdominal wall. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(5):rjab171. DOI: 10.1093/jscr/rjab171
62. Vasilescu A.M., Târcoveanu E., Lupascu C., Blaj M., Lupascu Ursulescu C., Bradea C. Abdominopelvic actinomycosis – The diagnostic and therapeutic challenge of the most misdiagnosed disease. *Life (Basel).* 2022;12(3):447. DOI: 10.3390/life12030447
63. Lemaitre M., Aubert S., Chevalier B., Jannin A., Bourry J., Prévost G., et al. Rare forms of lipomatosis: Dercum's disease and Roch-Leri mesosomatous lipomatosis. *J Clin Med.* 2021;10(6):1292. DOI: 10.3390/jcm10061292
64. Шнайдер Н.А., Киселев И.А., Дмитренко Д.В. Клинический случай поздней диагностики нейролипоматоза (болезни Деркума). *Нервно-мышечные болезни.* 2013;2:45–52. [Shnayder N.A., Kiselev I.A., Dmitrenko D.V. Clinical case of the late diagnosis of neurolipomatosis (Dercum's disease). *Neuromuscular Diseases.* 2013;2:45–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-2

Information about the authors

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Maria I. Karpova — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University.

Contact information: kmi_2008@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Карпова Мария Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kmi_2008@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Plastic Surgery and Cosmetology of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.

Contact information: ikarpov174@gmail.com;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>

Nikita B. Nadtochiy — Teaching Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University; Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: nnb77@bk.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>

Anna A. Saenko* — Teaching Assistant, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Карпов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пластической хирургии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ikarpov174@gmail.com;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>

Надточий Никита Борисович — ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-рентгенолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nnb77@bk.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>

Саенко Анна Алексеевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Submitted: 19.03.2023 Accepted: 29.05.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 19.03.2023 Принята: 29.05.2023 Опубликовано: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>
УДК 616.37-002.1-07-08



Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита

С.А. Пономарь*, Е.А. Тарабрин, З.Г. Берикханов

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

Цель обзора: показать клиническое значение наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита.
Основные положения. Удалось разработать наноматериалы, которые улучшили чувствительность лабораторных тестов и разрешающую способность магнитно-резонансной томографии в диагностике острого панкреатита. Применение наноматериалов в лечении острого панкреатита способствует купированию воспаления и уменьшению степени повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы. Использование наночастиц может решить вопрос устойчивой резистентности бактерий к антибактериальным препаратам.
Заключение. Наноматериалы показали высокую эффективность и безопасность в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных) в диагностике и лечении острого панкреатита.
Ключевые слова: нанонаука, наночастицы, наноматериалы, наносистема, острый панкреатит, воспаление поджелудочной железы
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пономарь С.А., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г. Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis

Sergey A. Ponomar*, Evgeniy A. Tarabrin, Zelimkhan G. Berikhanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to show the clinical significance of nanomaterials in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.
Key points. It was possible to develop nanomaterials that improved the sensitivity of laboratory tests and the resolution of magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute pancreatitis. The use of nanomaterials in the treatment of acute pancreatitis helps to relieve inflammation and reduce the degree of damage to the acinar cells of the pancreas. The use of nanoparticles can solve the problem of stable resistance of bacteria to antibacterial drugs.
Conclusion. Nanomaterials have shown high efficacy and safety in numerous *in vitro* and *in vivo* (animal) experiments in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.
Keywords: nanoscience, nanoparticles, nanomaterials, nanosystem, acute pancreatitis, inflammation of the pancreas
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ponomar S.A., Tarabrin E.A., Berikhanov Z.G. The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

Введение

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП). По данным недавнего системного обзора и метаанализа выявлено, что общая мировая заболеваемость ОП за последние 56 лет увеличивалась на 3,07 % в год, что привело к увеличению финансовых затрат и нагрузки на системы здравоохранения различных стран [1]. Общая частота ОП составляет 33–74 наблюдения на 100 000 человек в год, а летальность — 1–16 случаев на 100 000 человек в год [2, 3]. Несмотря на то что ОП в большинстве

случаев (80 %) протекает в легкой форме, у 20 % больных развивается среднее или тяжелое течение заболевания, и смертность в этой группе пациентов достигает 30–40 % [4].

Известно, что в основе патогенеза ОП лежат следующие патофизиологические процессы: избыточное накопление Ca^{2+} в цитоплазме клетки [5], преждевременная внутриацинарная активация трипсиногена [6], повреждение митохондрий [7], стресс эндоплазматического ретикулума [8, 9] и нарушения аутофагии [10]. Эти патологические нарушения являются потенциальными терапевтическими мишенями для разработки новых

лекарственных препаратов и изучения действия наноматериалов.

Нанонаука изучает явления и объекты на атомном, молекулярном и макромолекулярном уровнях, характеристики которых существенно отличаются от свойств их макроаналогов. В настоящее время наночастицы широко применяются в медицинской биологии. Они с успехом используются как в диагностике, так и в лечении различных заболеваний. Наночастицы, используемые в диагностике, повышают чувствительность методов визуализации в выявлении патологических изменений в органах и тканях человека [11]. Необходимо отметить, что наноматериалы могут использоваться в качестве переносчика (системы доставки) для лекарственных препаратов при заболеваниях различного профиля. Основным преимуществом наноматериала, загруженного лекарственным средством, перед обычным применением лекарственного препарата является то, что комплекс «наночастица + лекарственное средство» эффективнее воздействует на конкретные клетки-мишени (к примеру, на опухолевые клетки или макрофаги), достигая максимального терапевтического эффекта и одновременно минимизируя побочные эффекты лекарственного препарата [12, 13]. Некоторые наноматериалы обладают фотодинамическим или фототермическим лечебным действием и могут использоваться в лечении различных онкологических заболеваний [14, 15].

Цель написания данного обзора литературы — демонстрация клинического значения наноматериалов, которые применяются в диагностике и лечении ОП.

При подготовке настоящего обзора проанализированы источники литературы в изданиях, включенных в наукометрические базы данных PubMed и Scopus. Предпочтение отдавали источникам, опубликованным за последние 10 лет. Для просмотра отбирали обзорные статьи и оригинальные экспериментальные работы, где в диагностике и лечении ОП использовались наноматериалы.

Лабораторная диагностика острого панкреатита

В настоящее время активность α -амилазы как в сыворотке крови, так и в моче оценивается в качестве важного биомаркера диагностики ОП: α -амилаза представляет собой металлофермент кальция, присутствующий в нормальной человеческой сыворотке крови, моче и слюне [16]. Необходимо отметить, что в 19–32 % случаев у пациентов с клинической картиной ОП уровень α -амилазы на момент поступления не изменен, что может быть связано с поздним проведением теста от начала заболевания, экзокринной недостаточностью — как проявление атрофии поджелудочной железы (ПЖ), или гипертриглицеридемии, которая может давать ложноотрицательные результаты [17].

Важным диагностическим ограничением сывороточной α -амилазы является ее недостаточная специфичность. Помимо ОП существует ряд заболеваний, таких как острая мезентериальная ишемия, острая кишечная непроходимость, перитонит, гепатит, почечная и печеночная недостаточность, диабетический кетоацидоз, пневмония, которые также могут сопровождаться повышением α -амилазы в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность α -амилазы в качестве диагностического теста при ОП зависит от выбранного порогового значения. При повышении порогового уровня до 1000 МЕ/л (более чем в три раза выше верхнего предела нормы) специфичность α -амилазы приближается к 95 %, но чувствительность в некоторых исследованиях снижается до 61 % [17].

В связи с этим появилась идея разработки наноматериалов, которые улучшили бы показатели α -амилазного теста. Группа ученых из Саудовской Аравии и Египта создала специальный нанооптический сенсорный двухъядерный комплекс Pd-(2-аминотиазол) (мочевина) (Pd-(2-aminothiazole) (urea)) для оценки активности α -амилазы в образцах сыворотки крови и мочи больных с ОП. Оценка активности α -амилазы проводится путем гашения интенсивности свечения нанооптического сенсорного двухъядерного комплекса Pd-(2-аминотиазол) (мочевина) при 457 нм 2-хлор-4-нитрофенолом, который образуется в результате реакции фермента (α -амилазы) с 2-хлор-4-нитрофенил- α -D-мальтоотризиодным субстратом (CNP3). В ходе изучения данного комплекса выявлено, что чувствительность в обнаружении α -амилазы составила 96,88 %, а специфичность — 94,41 % [18].

С помощью нанотехнологий исследователи из Китая впервые создали нанозонд на основе тетрафенилэтилена с агрегационно-индуцированным излучением для определения α -амилазы в жидкостях организма человека. В разработке зонда была использована низкомолекулярная α -амилазная сенсорная система на основе люминогенов с агрегационно-индуцированным излучением (AIEgen). Люминогены относятся к специфическим компонентам люминесцирующего вещества, обуславливающим явление люминесценции. Механизм определения фермента основан на свойствах нанозонда, который не излучает сигнал в водной среде из-за его хорошей растворимости, но нерастворимые остатки люминогенов высвобождаются после гидролиза α -амилазой, значительно усиливая флуоресценцию. Обладая высокой селективностью к α -амилазе по сравнению с другими белками, данный нанозонд показал достаточно высокую чувствительность и быструю скорость определения (до 3 минут) α -амилазы, что имеет большое значение в ранней диагностике ОП [19].

Липаза также используется в качестве биомаркера диагностики ОП. Уровень липазы в сыворотке крови у больного ОП повышается в течение

4–8 часов после появления симптомов, достигает максимума через 24 часа и возвращается к норме через 8–14 дней [20]. Основным преимуществом липазы является высокая чувствительность при алкогольном ОП и поздних клинических проявлениях заболевания, что связано с более длительным нахождением ее в крови пациентов, чем амилазы. Необходимо отметить, что повышение уровня липазы в сыворотке крови не является специфичным для ОП. Воспалительные заболевания кишечника, диабетический кетоацидоз, паротит, гиперлипотеинемия I и IV типов, острая почечная недостаточность, перелом костей, инфаркт кишечника тоже могут сопровождаться липаземией [21, 22]. Чувствительность липазы в диагностике ОП колеблется от 85 до 100 % [3, 19].

Группа ученых из Индии разработала селективно чувствительную супрамолекулярную самоорганизующуюся наноструктуру для определения липазы, используя свойство диимина нафталина (NDI) агрегационно-индуцировать излучение. Излучение диимина нафталина проявляется сине-зеленой люминесценцией. Данная наноструктура определяет содержание липазы посредством гидролиза бензилэфирной связи с пределом обнаружения $10,0 \pm 0,8$ мкг/л⁻¹ [23]. Основываясь на агрегационно-индуцированном механизме излучения глутамата тетрафенилэтилена, последний с целью определения уровня липазы успешно применили к реальным образцам сыворотки крови человека. Данный метод больше подходит для линейного определения уровня липазы в диапазоне от 0 до 80 ЕД/л, что соответствует диапазону концентраций липазы в сыворотке крови человека с учетом коэффициента разведения, если необходимо. Результаты эксперимента показали высокую чувствительность метода и быстрое определение липазы в сыворотке крови [24].

В настоящее время в качестве маркера ОП в клинической практике нередко используется трипсин [25]. С помощью нанотехнологий удалось разработать электрохимический нанодатчик, который представляет собой высокочувствительную систему определения уровня трипсина в сыворотке крови. Для работы системы используется гибридная мембрана для оценки ионной проницаемости на основе анодного оксида алюминия (anodic alumina oxide, ААО), модифицированная трипсином. Благодаря реакции гидролиза пептида, запускаемой трипсином, изменяются электрические характеристики поверхности гибридной ионной мембраны. Преимущества этого метода заключаются в простоте эксплуатации, низкой стоимости и отсутствии предварительной подготовки образца, используемого для анализа. Самая низкая концентрация обнаружения трипсина может быть достигнута в 0,1 пМ (пмоль/л). Кроме этого, электрохимический датчик можно использовать и в других системах оценки ферментов путем замены соответствующих субстратов [26].

Гипертриглицеридемия является одной из возможных причин развития ОП. Известно, что уровень триглицеридов в сыворотке крови больного влияет на тяжесть течения заболевания и ранний его контроль может улучшить прогноз ОП [27]. С помощью нанотехнологий был разработан чувствительный электрохимический биосенсор для определения триглицеридов в образцах сыворотки крови. Работа биосенсора основана на электрохимическом окислении глицерина на стеклоуглеродных электродах, модифицированных магнитными наночастицами, которые связаны с ферментом липазой и наночастицами оксида меди, которые были нанесены на многослойные углеродные нанотрубки, полученные вследствие дисперсии пектина. Глицерин образуется в результате ферментативной реакции между триглицеридами, присутствующими в образцах крови, и иммобилизованной липазой. Предлагаемый электрохимический биосенсор улучшает производительность других методов, разработанных для количественного определения триглицеридов. Определение триглицеридов требует предварительной обработки образцов сыворотки. Для количественного определения триглицеридов использовался алгоритм PLS-1. Чувствительность метода составила $1,64 \times 10^{-6}$ ал/г⁻¹. Следует отметить, что электрохимический биосенсор показал хорошую производительность, воспроизводимость и стабильность в течение 20 дней. Он может быть хорошей альтернативой для определения триглицеридов в клинических образцах сыворотки крови человека [28].

Инструментальная диагностика острого панкреатита

Диагностика ОП верифицируется инструментальным подтверждением характерных признаков воспаления ПЖ с помощью таких методов визуализации, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансная томография (МРТ) [29]. Ранняя диагностика тяжелого течения ОП имеет значение не только для выбора лечебной тактики, но и для прогноза самого заболевания. Усовершенствование инструментальных методов визуализации и повышение их чувствительности в идентификации ранних признаков деструктивного ОП может быть достигнуто с помощью нанотехнологий.

На сегодня для МРТ разработано специальное контрастное вещество на основе гадолиния с использованием наночастиц (диэтилтриаминпентауксусной жирной кислоты гадолиния, Gd-DTPA-FA). При ферментативном гидролизе липазой жирорастворимый Gd-DTPA-FA превращается в водорастворимый комплекс Gd-DTPA и приводит к изменениям интенсивности сигнала, наблюдаемого при МРТ *in vitro*. Данное наноконтрастное вещество продемонстрировало низкую цитотоксичность и превосходную биосовместимость

в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Кроме этого, результаты исследования также показали, что оно является высокоэффективным и специфичным для раннего выявления ОП [30].

Необходимо отметить, что в патогенезе ОП особую роль выполняют макрофаги. Группой ученых из Китая были разработаны специальные маннозилированные липосомы, нагруженные гадолинием-диэтилентриаминпентауксусной кислотой (Gd-DTPA), названные впоследствии M-Gd-NL, которые целенаправленно были нацелены на макрофаги при ОП. Важно отметить, что в ходе исследования на крысах с помощью M-Gd-NL удалось различить ОП легкой степени от ОП тяжелой степени путем изменения МРТ-сигнала. Данный наноматериал обладает эффектом усиления T1-взвешенного сигнала МРТ в среде липазы. При ОП тяжелой степени T1-взвешенный сигнал МРТ был более высоким, чем при ОП легкой степени. Токсических побочных эффектов у животных отмечено не было. Следует отметить, что это исследование имеет свои ограничения: 1) рецепторы маннозы экспрессируются не только на макрофагах, но и на других клетках; 2) различие тяжести ОП *in vivo* проводилось только с M-Gd-NL, а не с Gd-NL или Gd-DTPA, из-за огромной рабочей нагрузки на моделях ОП у крыс и МРТ; 3) макрофаги сверхэкспрессируются при каждом типе воспаления, а не только при ОП. Следовательно, липосомы, покрытые маннозой, распознают не только макрофаги, связанные с ОП, но и все другие макрофаги [31].

К сожалению, в отличие от широкого применения наноматериалов в лабораторной диагностике ОП, их использование в улучшении визуализации инструментальных методов ограничено только МРТ. Данные об улучшении характеристик ультразвукового исследования или компьютерной томографии отсутствуют.

Лечение острого панкреатита

Несмотря на многочисленные ранее проведенные исследования, необходимо отметить, что в медицине до сих пор отсутствуют эффективные и безопасные лекарственные средства для лечения ОП. Благодаря достижениям молекулярной биологии в настоящее время известно, что на ранней стадии развития ОП повреждение ацинарных клеток ПЖ происходит из-за активации протеолитического фермента трипсина [25]. В то же время параллельно активируются и другие механизмы повреждения, такие как «цитокиновый шторм», аутофагия, апоптоз и стресс эндоплазматического ретикулума [25]. Макрофаги и нейтрофилы, рекрутируемые в зонах деструкции ПЖ, секретируют цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α , которые нарушают окислительный гомеостаз [32]. Появление активных форм кислорода и азота еще больше усугубляет повреждение клеток ПЖ [33].

Наночастицы диоксида церия (наноцерий) рассматриваются в качестве наиболее перспективных

неорганических антиоксидантов для биомедицинского применения. Наноцерий является уникальным наноматериалом, обладающим свойствами каталазы и супероксиддисмутазы и способным удалять активные формы свободных радикалов кислорода. В экспериментальной работе на мышцах наноцерий продемонстрировал способность снижать выработку активных форм кислорода и уровень панкреатических ферментов — амилазы и липазы — в сыворотке крови, а также восстанавливать мембранный потенциал митохондрий и уменьшать секрецию воспалительных цитокинов, снижая таким образом степень повреждения клеток ПЖ, что было подтверждено гистологическим исследованием [34, 35].

Сильным эндогенным антиоксидантным соединением является билирубин. При низком уровне его концентрации в тканях он может в достаточной степени ослаблять внутриклеточный окислительный стресс. Кроме этого, билирубин может оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и защитное действие, как было показано в ряде экспериментальных работ [36–38]. Учитывая свойства билирубина, группа исследователей из Китая с помощью нанотехнологий разработала наночастицы, которые соединили с билирубином (BRSNPs). В экспериментальной работе на мышцах ученые показали, что нанобилирубин (BRSNPs) проявил выраженный противовоспалительный эффект за счет снижения степени окислительного стресса и уменьшения экспрессии провоспалительных цитокинов. Помимо этого, билирубин проявил защитное действие и в отношении самих ацинарных клеток ПЖ [38].

Принимая во внимание, что именно воспаление играет важную роль в развитии ОП, супрессия механизмов, ответственных за развитие воспалительной реакции, может явиться ключом к успеху. Известно, что ядерный фактор каппа-би (англ. «nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells», NF- κ B) — универсальный фактор транскрипции — играет важную роль в координации иммунного ответа и воспаления и имеет решающее значение в развитии ОП на раннем этапе [39]. Целастрол (не зарегистрированное в Российской Федерации фитосредство) ингибирует активацию фактора NF- κ B, проявляя, таким образом, выраженную противовоспалительную, антиоксидантную и противоопухолевую активность [40, 41].

Учитывая свойства данного соединения, удалось разработать наночастицы, содержащие целластрол (Celastrol (CLT)-loaded PEG-PLGA nanoparticles), покрытые мембранами нейтрофильных клеток, с размером частиц 150 нм. Главным преимуществом этих наночастиц является то, что они легко могут проникать через гемато-панкреатический барьер и максимально накапливаться в паренхиме ПЖ. В экспериментальной модели ОП на крысах было доказано, что наночастицы с целластролом

снижают амилазу, панкреатическую миелопероксидазу в сыворотке крови и уровень провоспалительных цитокинов — местно и системно. Основное заключение работы указывает на то, что этот наноматериал может применяться в лечении ОП [42].

В настоящее время наночастицы (наноматериалы на основе углерода — фуллерены, графен) и мезопористые материалы (диоксид кремния или диоксид марганца) широко используются в качестве носителей (переносчиков) лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний [43, 44]. Группа ученых из Китая разработала специальную транспортную наносистему — систему пузырьков-носителей, которая содержит порошкообразную смесь кислотного инициатора (диангидрида диэтилентриаминпентауксусной кислоты), пенообразователь (бикарбонат натрия), поверхностно-активное вещество (додецилсульфат натрия) и плохо растворимый в воде лекарственный препарат куркумин. Благодаря этой транспортной системе удалось увеличить биодоступность плохо растворимого в воде куркумина, при приеме его внутрь.

В просвете кишечника данная система наночастицы с куркумином превращается в наноэмульсию, которая проникает в кишечные М-клетки и затем лимфой переносится в ПЖ. В ходе исследования было выявлено, что доставка куркумина с помощью наноматериала привела к быстрейшему купированию воспаления ПЖ у крыс в сравнении с животными, которым лечение проводилось только куркумином. Данная работа продемонстрировала, что использование наночастиц в лечении ОП может увеличивать биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных препаратов, вводимых *per os* [45].

Прогрессирование воспаления ПЖ может привести к развитию некротического панкреатита у 20 % пациентов. Известно, что у 40–70 % больных с некротическим панкреатитом происходит инфицирование зон некроза, что является причиной увеличения летальности в два раза [46]. Инфицирование чаще всего происходит грамотрицательными бактериями: кишечной палочкой, клебсиеллой пневмонии или грамположительными бактериями: золотистым стафилококком, энтерококками и анаэробными бактериями [47]. Необходимо отметить, что нерациональное и бесконтрольное применение антибиотиков в клинической практике привело к развитию устойчивой резистентности бактерий ко многим современным антибактериальным средствам во всем мире [48].

В настоящее время этому вопросу уделяется большое внимание. С целью преодоления резистентности

бактерий к антибиотикам нередко используются наночастицы серебра, которые можно получить физическим, химическим и биологическим путями. Биологический метод синтеза с использованием бактерий, грибов и растительных экстрактов является простым, экологичным, экономичным и более безопасным в сравнении с физическими и химическими методами, где используется высокая температура или токсичные добавки. В экспериментальной работе было показано, что к наночастицам серебра устойчивая резистентность бактерий развивается редко. Это, возможно, связано с одновременным воздействием нескольких антибактериальных механизмов: 1) разрушение структуры клеточной мембраны бактерий; 2) образование активных форм кислорода и окислительное повреждение микроорганизмов; 3) повреждение ДНК бактериальной клетки [49].

Необходимо отметить, что, несмотря на то что наноматериалы, содержащие серебро, обладают широким спектром действия и высокой антимикробной активностью в отношении кишечной палочки, клебсиеллы пневмонии и золотистого стафилококка [50], они имеют некоторую потенциальную опасность токсического повреждения глаз, кожи, дыхательной, нервной, гепатобилиарной и репродуктивной систем. Потенциальная цитотоксичность наночастиц серебра зависит от их размера, формы и концентрации, а также путей введения [51]. В связи с этим существует необходимость в проведении новых исследований для более углубленной оценки биосовместимости наноматериалов и получения безопасных наночастиц серебра для человека.

Заключение

Острый панкреатит является распространенным заболеванием, которое при тяжелом течении может быть опасным для жизни. Ранняя диагностика и комплексное лечение больных ОП имеют большое значение для прогноза заболевания. Разработка различных наноматериалов и их использование в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в диагностике и лечении ОП.

Однако необходимо отметить, что имеющиеся наноматериалы еще довольно далеки от широкого применения в клиниках, и их потенциальная угроза для человека остается пока неизвестной. В связи с этим существует необходимость в проведении новых исследований с целью оценки совместимости и безопасности данных наноматериалов для человека.

Литература / References

- Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043
- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Petrov M.S., Shambhag S., Chakraborty M., Phillips A.R.J., Windsor J.A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010
- Gerasimenko J.V., Gryshchenko O., Ferdek P.E., Stapleton E., Hebert T.O.G., Bychkova S., et al. Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(32):13186–91. DOI: 10.1073/pnas.1300910110
- Aghdassi A.A., John D.S., Sendler M., Weiss F.U., Reinheckel T., Mayerle J., et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis. *J Biol Chem*. 2018;293(3):1018–29. DOI: 10.1074/jbc.M117.814772
- Mukherjee R., Mareninova O.A., Odinkova I.V., Huang W., Murphy J., Chvanov M., et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: Inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65(8):1333–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308553
- Zeng Y., Wang X., Zhang W., Wu K., Ma J. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatology*. 2012;59(119):2318–26. DOI: 10.5754/hge12042
- Lugea A., Tischler D., Nguyen J., Gong J., Gukovsky I., French S.W., et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology*. 2011;140(3):987–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.038
- Antonucci L., Fagman J.B., Kim J.Y., Todoric J., Gukovsky I., Mackey M., et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(45):E6166–74. DOI: 10.1073/pnas.1519384112
- Sun B., Zhen X., Jiang X. Development of mesoporous silica-based nanopores for optical bioimaging applications. *Biomater Sci*. 2021;9(10):3603–20. DOI: 10.1039/d1bm00204j
- Madkhali O.A., Sivagurumathan Moni S., Sultan M.H., Bukhary H.A., Ghazwani M., Alhakamy N.A., et al. Formulation and evaluation of injectable dextran sulfate sodium nanoparticles as a potent antibacterial agent. *Sci Rep*. 2021;11(1):9914. DOI: 10.1038/s41598-021-89330-0
- Parekh K., Hariharan K., Qu Z., Rewatkar P., Cao Y., Moniruzzaman M., et al. Tacrolimus encapsulated mesoporous silica nanoparticles embedded hydrogel for the treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm*. 2021;608:121079. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121079
- Yang N., Guo H., Cao C., Wang X., Song X., Wang W., et al. Infection microenvironment-activated nanoparticles for NIR-II photoacoustic imaging-guided photothermal/chemodynamic synergistic anti-infective therapy. *Biomaterials*. 2021;275:120918. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120918
- Chen D., Tang Y., Zhu J., Zhang J., Song X., Wang W., et al. Photothermal-pH-hypoxia responsive multifunctional nanoplateform for cancer photo-chemo therapy with negligible skin phototoxicity. *Biomaterials*. 2019;221:119422. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119422
- Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol*. 2006;59(4):340–4. DOI: 10.1136/jcp.2002.002923
- Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309–18. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x
- Attia M.S., Al-Radadi N.S. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor. *Biosens Bioelectron*. 2016;86:413–9. DOI: 10.1016/j.bios.2016.06.079
- Shi J., Deng Q., Li Y., Zheng M., Chai Z., Wan C., et al. A rapid and ultrasensitive tetraphenylethylene-based probe with aggregation-induced emission for direct detection of α -amylase in human body fluids. *Anal Chem*. 2018;90(22):13775–82. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b04244
- Frank B., Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):463–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.878.g.x
- Yadav D., Nair S., Norkus E.P., Pitchumoni C.S. Non-specific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3123–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03279.x
- Heikius B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T.J. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1062–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x
- Chakraborty D., Sarkar D., Ghosh A.K., Das P.K. Lipase sensing by naphthalene diimide based fluorescent organic nanoparticles: A solvent induced manifestation of self-assembly. *Soft Matter*. 2021;17(8):2170–80. DOI: 10.1039/d0sm02056g
- Shi J., Deng Q., Wan C., Zheng M., Huang F., Tang B. Fluorometric probing of the lipase level as acute pancreatitis biomarkers based on interfacially controlled aggregation-induced emission (AIE). *Chem Sci*. 2017;8(9):6188–95. DOI: 10.1039/c7sc02189e
- Saluja A., Dudeja V., Dawra R., Sah R.P. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1979–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268
- Guan S., Yue J., Sun W., Xu W., Liang C., Xu S. Ultrasensitive detection of trypsin in serum via nanochannel device. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(20):4939–45. DOI: 10.1007/s00216-021-03491-5
- Garg R., Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357
- Di Tocco A., Robledo S.N., Osuna Y., Sandoval-Cortez J., Granero A.M., Vettorazzi N.R., et al. Development of an electrochemical biosensor for the determination of triglycerides in serum samples based on a lipase/magnetite-chitosan/copper oxide nanoparticles/multiwalled carbon nanotubes/pectin composite. *Talanta*. 2018;190:30–7. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.07.028
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- Zhang H.-W., Wang L.-Q., Xiang Q.-F., Zhong Q., Chen L.-M., Xu C.-X., et al. Specific lipase-responsive polymer-coated gadolinium nanoparticles for MR imaging of early acute pancreatitis. *Biomaterials*. 2014;35(1):356–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.046
- Tian B., Liu R., Chen S., Chen L., Liu F., Jia G., et al. Mannose-coated gadolinium liposomes for improved mag-

- netic resonance imaging in acute pancreatitis. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1127–41. DOI: 10.2147/ijn.s123290
32. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 33. Fistic E., Poropat G., Bilic-Zulle L., Licul V., Milic S., Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNFr, CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:282645. DOI: 10.1155/2013/282645
 34. Pérez S., Pereda J., Sabater L., Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol*. 2015;5:1–14. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.014
 35. Khurana A., Anchi P., Allawadhi P., Kumar V., Sayed N., Packirisamy G., et al. Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis. *Nanomedicine (Lond)*. 2019;14(14):1805–25. DOI: 10.2217/nnm-2018-0318
 36. Kim D.E., Lee Y., Kim M., Lee S., Jon S., Lee S.-H. Bilirubin nanoparticles ameliorate allergic lung inflammation in a mouse model of asthma. *Biomaterials*. 2017;140:37–44. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.014
 37. Yao Q., Jiang X., Kou L., Samuriwo A.T., Xu H.-L., Zhao Y.-Z. Pharmacological actions and therapeutic potentials of bilirubin in islet transplantation for the treatment of diabetes. *Pharmacol Res*. 2019;145:104256. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104256
 38. Kim M.J., Lee Y., Jon S., Lee D.Y. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation. *Biomaterials*. 2017;133:242–52. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.029
 39. Chen X., Ji B., Han B., Ernst S.A., Simeone D., Logsdon C.D. NF-κB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002;122(2):448–57. DOI: 10.1053/gast.2002.31060
 40. Ju S.M., Youn G.S., Cho Y.S., Choi S.Y., Park J. Celastrol ameliorates cytokine toxicity and pro-inflammatory immune responses by suppressing NF-κB activation in RINm5F beta cells. *BMB Rep*. 2015;48(3):172–7. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.3.147
 41. Li H., Yuan Y., Zhang Y., He Q., Xu R., Ge F., et al. Celastrol inhibits IL-1β-induced inflammation in orbital fibroblasts through the suppression of NF-κB activity. *Mol Med Rep*. 2016;14(3):2799–806. DOI: 10.3892/mmr.2016.5570
 42. Zhou X., Cao X., Tu H., Zhang Z.-R., Deng L. Inflammation-targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane-coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis. *Mol Pharm*. 2019;16(3):1397–405. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01342
 43. Serda M., Szewczyk G., Krzysztowska-Kuleta O., Korzuch J., Dulski M., Musiol R., et al. Developing [60] fullerene nanomaterials for better photodynamic treatment of non-melanoma skin cancers. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6:5930–40. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00932
 44. Wang C., Xiao Y., Zhu W., Chu J., Xu J., Zhao H., et al. Photosensitizer-modified MnO₂ nanoparticles to enhance photodynamic treatment of abscesses and boost immune protection for treated mice. *Small*. 2020;16(28):e2000589. DOI: 10.1002/smll.202000589
 45. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 46. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(5):698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004
 47. Mowbray N.G., Ben-Ismael B., Hammada M., Shingler G., Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(5):456–60. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.08.007
 48. Ali J., Rafiq Q.A., Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. *Future Sci OA*. 2018;4(4):FSO290. DOI: 10.4155/foa-2017-0109
 49. Panáček A., Kvítek L., Směkalová M., Večeřová R., Kolář M., Röderová M., et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*. 2018;13(1):65–71. DOI: 10.1038/s41565-017-0013-y
 50. Su Z., Sun D., Zhang L., He M., Jiang Y., Millar B., et al. Chitosan/silver nanoparticle/graphene oxide nanocomposites with multi-drug release, antimicrobial, and photothermal conversion functions. *Materials (Basel)*. 2021;14(9):2351. DOI: 10.3390/ma14092351
 51. Xu L., Wang Y.-Y., Huang J., Chen C.-Y., Wang Z.-X., Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996–9031. DOI: 10.7150/thno.45413

Сведения об авторах

Пonomарь Сергей Алексеевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Тарабрин Евгений Александрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

Information about the authors

Sergey A. Ponomar* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Evgeniy A. Tarabrin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Zelimkhan G. Berikhanov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Поступила: 26.01.2023 Принята: 12.05.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 19.03.2023 Accepted: 29.05.2023 Published: 30.10.2023



The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis

Sergey A. Ponomar*, Evgeniy A. Tarabrin, Zelimkhan G. Berikhanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to show the clinical significance of nanomaterials in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.

Key points. It was possible to develop nanomaterials that improved the sensitivity of laboratory tests and the resolution of magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute pancreatitis. The use of nanomaterials in the treatment of acute pancreatitis helps to relieve inflammation and reduce the degree of damage to the acinar cells of the pancreas. The use of nanoparticles can solve the problem of stable resistance of bacteria to antibacterial drugs.

Conclusion. Nanomaterials have shown high efficacy and safety in numerous *in vitro* and *in vivo* (animal) experiments in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.

Keywords: nanoscience, nanoparticles, nanomaterials, nanosystem, acute pancreatitis, inflammation of the pancreas

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ponomar S.A., Tarabrin E.A., Berikhanov Z.G. The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита

С.А. Пономарь*, Е.А. Тарабрин, З.Г. Берикханов

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

Цель обзора: показать клиническое значение наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита.

Основные положения. Удалось разработать наноматериалы, которые улучшили чувствительность лабораторных тестов и разрешающую способность магнитно-резонансной томографии в диагностике острого панкреатита. Применение наноматериалов в лечении острого панкреатита способствует купированию воспаления и уменьшению степени повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы. Использование наночастиц может решить вопрос устойчивой резистентности бактерий к антибактериальным препаратам.

Заключение. Наноматериалы показали высокую эффективность и безопасность в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных) в диагностике и лечении острого панкреатита.

Ключевые слова: нанонаука, наночастицы, наноматериалы, наносистема, острый панкреатит, воспаление поджелудочной железы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пономарь С.А., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г. Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

Introduction

In recent years, there has been a significant increase in the incidence of acute pancreatitis (AP). According to a recent system review and meta-analysis, the overall global incidence of AP has increased by 3.07 % per year over the past 56 years, which has led to an increase in financial costs and burden on health systems in various countries [1]. The overall incidence of AP is 33–74 cases per 100,000 people per year, and the

mortality rate is 1–16 cases per 100,000 people per year [2, 3]. Despite the fact that AP in most cases (80 %) occurs in a mild form, 20 % of patients develop a moderate or severe course of the disease, and mortality in this group of patients reaches 30–40 % [4].

It is known that the pathogenesis of AP is based on the following pathophysiological processes: excessive accumulation Ca^{2+} in the cell cytoplasm [5], premature intraacinar trypsinogen activation [6], mitochondrial damage [7],

endoplasmic reticulum stress [8, 9], and impaired autophagy [10]. These pathologic disorders are potential therapeutic targets for developing new drugs and studying the effects of nanomaterials.

Nanoscience studies phenomena and objects at the atomic, molecular, and macromolecular levels whose characteristics differ significantly from those of their macroanalogues. Currently, nanoparticles are widely used in medical biology. They are successfully used both in the diagnosis and treatment of various diseases. Nanoparticles used in diagnostics increase the sensitivity of imaging methods in detecting pathological changes in human organs and tissues [11]. It should be noted that nanomaterials can be used as a carrier (delivery system) for drugs in diseases of various profiles. The main advantage of a nanomaterial loaded with a drug over the usual use of a drug is that the “nanoparticle + drug” complex acts more effectively on specific target cells (for example, on tumor cells or macrophages), achieving the maximum therapeutic effect, and at the same time minimizing the side effects of the drug [12, 13]. Some nanomaterials have photodynamic or photothermal therapeutic effects and can be used in the treatment of various oncological diseases [14, 15].

The aim of this literature review is to demonstrate the clinical significance of nanomaterials used in the diagnosis and treatment of AP.

In preparing this review, we analyzed the literature sources in publications included in the scientometric databases PubMed and Scopus. Preference was given to sources published over the past ten years. Review articles and original experimental works where nanomaterials were used in the diagnosis and treatment of AP were selected for viewing.

Laboratory diagnosis of acute pancreatitis

Currently, the activity of α -amylase in both blood serum and urine is evaluated as an important biomarker for the diagnosis of AP: α -amylase is a calcium metalloenzyme present in normal human blood serum, urine, and saliva [16]. It should be noted that in 19–32 % of cases in patients with a clinical picture of AP, the level of α -amylase at the time of admission is not changed, which may be due to late testing from the onset of the disease, exocrine insufficiency — such as a manifestation of pancreatic atrophy, or hypertriglyceridemia, which can give falsely low results [17].

An important diagnostic limitation of serum α -amylase is its lack of specificity. In addition to

AP, there are a number of diseases, such as acute mesenteric ischemia, acute intestinal obstruction, peritonitis, hepatitis, renal and hepatic insufficiency, diabetic ketoacidosis, and pneumonia, which can also be accompanied by an increase in serum α -amylase. The sensitivity and specificity of α -amylase as a diagnostic test for AP depends on the selected threshold value. If the threshold level is raised to 1000 IU/L (more than three times higher than the upper limit of normal), the specificity of α -amylase is close to 95 %, but the sensitivity in some studies is reduced to 61 % [17].

In this regard, the idea of developing nanomaterials that would improve the performance of the α -amylase test appeared. A group of scientists from Saudi Arabia and Egypt created a special nano-optical dual-core sensor complex Pd-(2-aminothiazole) (urea) to assess the activity of α -amylase in blood serum and urine samples of patients with AP. Alpha-amylase activity measured by quenching the luminescence intensity of the nano-optical sensor binuclear complex Pd-(2-aminothiazole) (urea) at 457 nm with 2-chloro-4-nitrophenol, which is formed as a result of the reaction of the enzyme (α -amylase) with 2-chloro-4-nitrophenyl- α -D-maltotrioid substrate (CNP3G3). The study of this complex revealed that the sensitivity to detect α -amylase was 96.88 %, and the specificity was 94.41 % [18].

With the help of nanotechnology, researchers from China for the first time created a nanoprobe based on tetraphenylethylene with aggregation-induced radiation to detect α -amylase in human body fluids. A low-molecular α -amylase sensor system based on luminogens with aggregation-induced radiation (AIEgen) was used in the development of the probe. Luminogens are specific components of a luminescent substance that cause the phenomenon of luminescence. The mechanism for determining the enzyme is based on the properties of a nanoprobe, which does not emit a signal in an aqueous medium due to its good solubility, but insoluble luminogen residues are released after hydrolysis with α -amylase, significantly increasing fluorescence. Having a high selectivity to α -amylase compared to other proteins, this nanoprobe showed a rather high sensitivity and a fast detection rate (up to 3 minutes) of α -amylase, which is important in the early diagnosis of AP [19].

Lipase is also used as a biomarker for the diagnosis of AP. The level of lipase in the blood serum of an AP patient increases within 4–8 hours after the onset of symptoms, reaches a maximum

after 24 hours, and returns to normal after 8–14 days [20]. The main advantage of lipase is its high sensitivity to alcoholic AP and late clinical manifestations of the disease, which is associated with its longer presence in the blood of patients than amylase. It should be noted that an increase in serum lipase levels is not specific for AP. Inflammatory bowel diseases, diabetic ketoacidosis, mumps, hyperlipoproteinemia of types 1 and 4, acute renal failure, bone fractures, and intestinal infarction can also be accompanied by lipazemia [21, 22]. The sensitivity of lipase in the diagnosis of AP ranges from 85 to 100 % [3, 19].

A team of scientists from India has developed a selectively sensitive supramolecular self-organizing nanostructure for lipase detection using the aggregation-inducing property of naphthalene diimine (NDI). The radiation of naphthalene diimine is manifested by blue-green luminescence. This nanostructure determines the lipase content by hydrolysis of the benzyl ester bond with a detection limit of $10.0 \pm 0.8 \text{ ug/L}^{-1}$ [23]. Based on the aggregation-induced mechanism of tetraphenylethylene glutamate radiation, the latter was successfully applied to real samples of human blood serum in order to determine the level of lipase. This method is more suitable for linear determination of lipase levels in the range from 0 to 80 U/L, which corresponds to the range of lipase concentrations in human blood serum, taking into account the dilution coefficient, if necessary. The experimental results showed a high sensitivity of the method and rapid determination of lipase in blood serum [24].

Currently, trypsin is often used as a marker of AP in clinical practice [25]. Nanotechnology has enabled the development of an electrochemical nanosensor, which is a highly sensitive system for determining the level of trypsin in blood serum. The system is based on a hybrid membrane for ion permeability assessment based on anodic alumina oxide (AAO), modified with trypsin. Due to the peptide hydrolysis reaction triggered by trypsin, the electrical characteristics of the surface of the hybrid ion membrane change. The advantages of this method are simple operation, low cost, and no pre-preparation of the sample used for analysis. The lowest trypsin detection concentration can be achieved at 0.1 pM (picomol/L). In addition, the electrochemical sensor can also be used in other enzyme evaluation systems by replacing the corresponding substrates [26].

Hypertriglyceridemia is one of the possible causes of AP. It is known that the level of triglycerides in the patient's blood serum affects the

severity of the disease, and its early control can improve the prognosis of AP [27]. Nanotechnology has been used to develop a sensitive electrochemical biosensor for detecting triglycerides in blood serum samples. The biosensor's operation is based on electrochemical oxidation of glycerol on glass-carbon electrodes modified with magnetic nanoparticles that are bound to the enzyme lipase and copper oxide nanoparticles that were deposited on multi-walled carbon nanotubes obtained due to pectin dispersion. Glycerol is formed by an enzymatic reaction between triglycerides present in blood samples and immobilized lipase. The proposed electrochemical biosensor improves the performance of other methods developed for the quantitative determination of triglycerides. Determination of triglycerides requires pretreatment of serum samples. The PLS-1 algorithm was used for quantitative determination of triglycerides. The sensitivity of the method was $1.64 \times 10.6 \text{ aL/g}^{-1}$. It should be noted that the electrochemical biosensor showed good performance, reproducibility, and stability for 20 days. It can be a good alternative for determining triglycerides in clinical human serum samples [28].

Instrumental diagnosis of acute pancreatitis

The diagnosis of AP is verified by instrumental confirmation of the characteristic signs of pancreatic inflammation using such imaging methods as ultrasound (US), contrast-enhanced computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) [29]. Early diagnosis of severe AP is important not only for the choice of treatment tactics, but also for the prognosis of the disease itself. Improvement of instrumental visualization methods and increasing their sensitivity in identifying early signs of destructive AP can be achieved with the help of nanotechnologies.

To date, a special contrast agent for MRI based on gadolinium using nanoparticles (diethylenetriamine pentaacetic acid gadolinium, Gd-DTPA-FA) has been developed. Upon enzymatic hydrolysis by lipase, the fat-soluble Gd-DTPA-FA is converted to the water-soluble Gd-DTPA complex and leads to changes in the signal intensity observed in MRI *in vitro*. This nanocontrast substance has demonstrated low cytotoxicity and excellent biocompatibility in both *in vitro* and *in vivo* studies. In addition, the results of the study also showed that it is highly effective and specific for early detection of AP [30].

It should be noted that macrophages play a special role in the pathogenesis of AP. A group of scientists from China developed special mannosylated liposomes loaded with

gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA), later called M-Gd-NL, which were specifically targeted at macrophages in AP. It is important to note that in a rat study using M-Gd-NL, it was possible to distinguish mild AP from severe AP by changing the MRI signal. This nanomaterial has the effect of amplifying the T1-weighted MRI signal in a lipase medium. In severe AP, the T1-weighted MRI signal was higher than in mild AP. No toxic side effects were observed in the animals. It should be noted that this study has its limitations: 1) mannose receptors are expressed not only on macrophages, but also on other cells; 2) distinguishing the severity of AP *in vivo* was performed only with M-Gd-NL, and not with Gd-NL or Gd-DTPA, due to the huge workload on AP models in rats and MRI; 3) macrophages are overexpressed in every type of inflammation, not just in AP. Consequently, mannose-coated liposomes recognize not only macrophages associated with AP, but also all other macrophages [31].

Unfortunately, unlike the widespread use of nanomaterials in the laboratory diagnostics of AP, their use in improving the visualization of instrumental methods is limited only to MRI. There are no data on improving the performance of ultrasound or computed tomography.

Treatment of acute pancreatitis

Despite numerous previous studies, it should be noted that there are still no effective and safe drugs for the treatment of AP in medicine. Thanks to advances in molecular biology, it is now known that damage to pancreatic acinar cells occurs at an early stage of AP development due to activation of the proteolytic enzyme trypsin [25]. At the same time, other damage mechanisms are also activated in parallel, such as cytokine storm, autophagy, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress [25]. Macrophages and neutrophils recruited in the pancreatic destruction zones secrete cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-17, and TNF- α , which disrupt oxidative homeostasis [32]. The appearance of reactive oxygen and nitrogen species further aggravates damage to pancreatic cells [33].

Cerium dioxide nanoparticles (nanocerium) are considered as the most promising inorganic antioxidants for biomedical applications. Nanocerium is a unique nanomaterial that has the properties of catalase and superoxide dismutase and is able to remove the active forms of oxygen free radicals. In experimental work on mice, nanocerium demonstrated the ability to reduce the production of reactive oxygen species and the

level of pancreatic enzymes-amylase and lipase in blood serum, as well as restore the membrane potential of mitochondria and reduce the secretion of inflammatory cytokines, thus reducing the degree of damage to pancreatic cells, which was confirmed by histological examination [34, 35].

A strong endogenous antioxidant compound is bilirubin. If the level of its concentration in tissues is low, it can sufficiently reduce intracellular oxidative stress. In addition, bilirubin can have anti-inflammatory, immunomodulatory, and protective effects, as has been shown in a number of experimental studies [36–38]. Taking into account the properties of bilirubin, a group of researchers from China, using nanotechnology, developed nanoparticles that were combined with bilirubin (BRSNPs). In experimental work on mice, scientists showed that nanobilirubin (BRSNPs) showed a pronounced anti-inflammatory effect, due to a decrease in the degree of oxidative stress and a decrease in the expression of pro-inflammatory cytokines. In addition, bilirubin also showed a protective effect on the pancreatic acinar cells themselves [38].

Given that it is inflammation that plays an important role in the development of AP, suppressing the mechanisms responsible for the development of the inflammatory response may be the key to success. It is known that nuclear factor Kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), a universal transcription factor, plays an important role in coordinating the immune response and inflammation, and is crucial in the development of AP at an early stage [39]. Celastrol (a herbal remedy, unregistered in the Russian Federation) inhibits the activation of NF- κ B, thus showing pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and antitumor activity [40, 41].

Taking into account the properties of this compound, it was possible to develop nanoparticles containing celastrol (CLT)-loaded PEG-PLGA nanoparticles coated with neutrophilic cell membranes with a particle size of 150 nm. The main advantage of these nanoparticles is that they can easily penetrate the blood-pancreatic barrier and accumulate as much as possible in the pancreatic parenchyma. In an experimental model of AP in rats, it was proved that nanoparticles with celastrol reduce amylase, pancreatic myeloperoxidase in blood serum and the level of proinflammatory cytokines, locally and systemically. The main conclusion of the study indicates that this nanomaterial can be used in the treatment of AP [42].

Currently, nanoparticles (carbon-based nanomaterials such as fullerenes and graphene) and mesoporous materials (silicon dioxide or manganese dioxide) are widely used as carriers of drugs for the treatment of various diseases [43, 44]. A team of scientists from China has developed a special transport nanosystem – a system of carrier bubbles that contains a powdered mixture of an acid initiator (diethylenetriamine pentaacetic acid anhydride), a foaming agent (sodium bicarbonate), a surfactant (sodium dodecyl sulfate), and a poorly water-soluble drug curcumin. Thanks to this transport system, it was possible to increase the bioavailability of a poorly soluble drug in water – curcumin, when taken orally. In the intestinal lumen, this nanocarrier system with curcumin is converted into a nanoemulsion that penetrates the intestinal M-cells and is then transferred by lymph to the pancreas. The study revealed that delivery of curcumin using a nanomaterial resulted in faster relief of pancreatic inflammation in rats compared to animals treated with curcumin alone. This work has demonstrated that the use of nanocarriers in the treatment of AP can increase the bioavailability of poorly water-soluble drugs administered *per os* [45].

Progressive pancreatic inflammation can lead to necrotizing pancreatitis in 20 % of patients. It is known that 40–70 % of patients with necrotic pancreatitis are infected with necrosis zones, which causes a twofold increase in mortality [46]. Infection most often occurs with gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, or gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus*, enterococci, and anaerobic bacteria [47]. It should be noted that the irrational and uncontrolled use of antibiotics in clinical practice has led to the development of stable bacterial resistance to many modern antibacterial agents worldwide [48].

Much attention is currently being paid to this issue. In order to overcome the resistance of bacteria to antibiotics, silver nanoparticles are often used, which can be obtained by physical, chemical and biological means. The biological method of

synthesis using bacteria, fungi and plant extracts is simple, eco-friendly, economical and safer in comparison with physical and chemical methods that use high temperatures or toxic additives. In experimental work, it was shown that resistant bacterial resistance to silver nanoparticles rarely develops. This may be due to the simultaneous effect of several antibacterial mechanisms: 1) destruction of the bacterial cell membrane structure; 2) formation of reactive oxygen species and oxidative damage to microorganisms; 3) damage to the bacterial cell DNA [49].

It should be noted that, despite the fact that nanomaterials containing silver have a wide spectrum of action and high antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus* [50], they have some potential for toxic damage to the eyes, skin, respiratory, nervous, hepatobiliary, and reproductive systems. The potential cytotoxicity of silver nanoparticles depends on their size, shape, and concentration, as well as on the route of administration [51]. In this regard, there is a need to conduct new research for a more in-depth assessment of the biocompatibility of nanomaterials and the production of safe silver nanoparticles for humans.

Conclusion

Acute pancreatitis is a common disease that can be life-threatening in severe cases. Early diagnosis and comprehensive treatment of patients with AP are of great importance for the prognosis of the disease. The development of various nanomaterials and their use in numerous experiments *in vitro* and *in vivo* (animals) have demonstrated high efficiency and safety in the diagnosis and treatment of AP.

However, it should be noted that the available nanomaterials are still quite far from being widely used in clinics and their potential threat to humans remains unknown. In this regard, there is a need to conduct new research to assess the compatibility and safety of these nanomaterials for humans.

References / Литература

- Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043
- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Petrov M.S., Shambhag S., Chakraborty M., Phillips A.R.J., Windsor J.A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010
- Gerasimenko J.V., Gryshchenko O., Ferdek P.E., Stapleton E., Hebert T.O.G., Bychkova S., et al. Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(32):13186–91. DOI: 10.1073/pnas.1300910110
- Aghdassi A.A., John D.S., Sendler M., Weiss F.U., Reinheckel T., Mayerle J., et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis. *J Biol Chem*. 2018;293(3):1018–29. DOI: 10.1074/jbc.M117.814772
- Mukherjee R., Mareninova O.A., Odinkova I.V., Huang W., Murphy J., Chvanov M., et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: Inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65(8):1333–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308553
- Zeng Y., Wang X., Zhang W., Wu K., Ma J. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *HepatoGastroenterology*. 2012;59(119):2318–26. DOI: 10.5754/hge12042
- Lugea A., Tischler D., Nguyen J., Gong J., Gukovsky I., French S.W., et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology*. 2011;140(3):987–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.038
- Antonucci L., Fagman J.B., Kim J.Y., Todoric J., Gukovsky I., Mackey M., et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(45):E6166–74. DOI: 10.1073/pnas.1519384112
- Sun B., Zhen X., Jiang X. Development of mesoporous silica-based nanopores for optical bioimaging applications. *Biomater Sci*. 2021;9(10):3603–20. DOI: 10.1039/d1bm00204j
- Madkhali O.A., Sivagurumathan Moni S., Sultan M.H., Bukhary H.A., Ghazwani M., Alhakamy N.A., et al. Formulation and evaluation of injectable dextran sulfate sodium nanoparticles as a potent antibacterial agent. *Sci Rep*. 2021;11(1):9914. DOI: 10.1038/s41598-021-89330-0
- Parekh K., Hariharan K., Qu Z., Rewatkar P., Cao Y., Moniruzzaman M., et al. Tacrolimus encapsulated mesoporous silica nanoparticles embedded hydrogel for the treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm*. 2021;608:121079. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121079
- Yang N., Guo H., Cao C., Wang X., Song X., Wang W., et al. Infection microenvironment-activated nanoparticles for NIR-II photoacoustic imaging-guided photothermal/chemodynamic synergistic anti-infective therapy. *Biomaterials*. 2021;275:120918. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120918
- Chen D., Tang Y., Zhu J., Zhang J., Song X., Wang W., et al. Photothermal-pH-hypoxia responsive multifunctional nanoplateform for cancer photo-chemo therapy with negligible skin phototoxicity. *Biomaterials*. 2019;221:119422. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119422
- Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol*. 2006;59(4):340–4. DOI: 10.1136/jcp.2002.002923
- Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309–18. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x
- Attia M.S., Al-Radadi N.S. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor. *Biosens Bioelectron*. 2016;86:413–9. DOI: 10.1016/j.bios.2016.06.079
- Shi J., Deng Q., Li Y., Zheng M., Chai Z., Wan C., et al. A rapid and ultrasensitive tetraphenylethylene-based probe with aggregation-induced emission for direct detection of α -amylase in human body fluids. *Anal Chem*. 2018;90(22):13775–82. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b04244
- Frank B., Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):463–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.878.g.x
- Yadav D., Nair S., Norkus E.P., Pitchumoni C.S. Non-specific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3123–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03279.x
- Heikius B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T.J. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1062–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x
- Chakraborty D., Sarkar D., Ghosh A.K., Das P.K. Lipase sensing by naphthalene diimide based fluorescent organic nanoparticles: A solvent induced manifestation of self-assembly. *Soft Matter*. 2021;17(8):2170–80. DOI: 10.1039/d0sm02056g
- Shi J., Deng Q., Wan C., Zheng M., Huang F., Tang B. Fluorometric probing of the lipase level as acute pancreatitis biomarkers based on interfacially controlled aggregation-induced emission (AIE). *Chem Sci*. 2017;8(9):6188–95. DOI: 10.1039/c7sc02189e
- Saluja A., Dudeja V., Dawra R., Sah R.P. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1979–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268
- Guan S., Yue J., Sun W., Xu W., Liang C., Xu S. Ultrasensitive detection of trypsin in serum via nanochannel device. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(20):4939–45. DOI: 10.1007/s00216-021-03491-5
- Garg R., Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357
- Di Tocco A., Robledo S.N., Osuna Y., Sandoval-Cortez J., Granero A.M., Vettorazzi N.R., et al. Development of an electrochemical biosensor for the determination of triglycerides in serum samples based on a lipase/magnetite-chitosan/copper oxide nanoparticles/multiwalled carbon nanotubes/pectin composite. *Talanta*. 2018;190:30–7. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.07.028
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- Zhang H.-W., Wang L.-Q., Xiang Q.-F., Zhong Q., Chen L.-M., Xu C.-X., et al. Specific lipase-responsive polymer-coated gadolinium nanoparticles for MR imaging of early acute pancreatitis. *Biomaterials*. 2014;35(1):356–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.046
- Tian B., Liu R., Chen S., Chen L., Liu F., Jia G., et al. Mannose-coated gadolinium liposomes for improved mag-

- netic resonance imaging in acute pancreatitis. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1127–41. DOI: 10.2147/ijn.s123290
32. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 33. Fistic E., Poropat G., Bilic-Zulle L., Licul V., Milic S., Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:282645. DOI: 10.1155/2013/282645
 34. Pérez S., Pereda J., Sabater L., Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol*. 2015;5:1–14. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.014
 35. Khurana A., Anchi P., Allawadhi P., Kumar V., Sayed N., Packirisamy G., et al. Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis. *Nanomedicine (Lond)*. 2019;14(14):1805–25. DOI: 10.2217/nnm-2018-0318
 36. Kim D.E., Lee Y., Kim M., Lee S., Jon S., Lee S.-H. Bilirubin nanoparticles ameliorate allergic lung inflammation in a mouse model of asthma. *Biomaterials*. 2017;140:37–44. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.014
 37. Yao Q., Jiang X., Kou L., Samuriwo A.T., Xu H.-L., Zhao Y.-Z. Pharmacological actions and therapeutic potentials of bilirubin in islet transplantation for the treatment of diabetes. *Pharmacol Res*. 2019;145:104256. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104256
 38. Kim M.J., Lee Y., Jon S., Lee D.Y. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation. *Biomaterials*. 2017;133:242–52. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.029
 39. Chen X., Ji B., Han B., Ernst S.A., Simeone D., Logsdon C.D. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002;122(2):448–57. DOI: 10.1053/gast.2002.31060
 40. Ju S.M., Youn G.S., Cho Y.S., Choi S.Y., Park J. Celastrol ameliorates cytokine toxicity and pro-inflammatory immune responses by suppressing NF- κ B activation in RINm5F beta cells. *BMB Rep*. 2015;48(3):172–7. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.3.147
 41. Li H., Yuan Y., Zhang Y., He Q., Xu R., Ge F., et al. Celastrol inhibits IL-1 β -induced inflammation in orbital fibroblasts through the suppression of NF- κ B activation. *Mol Med Rep*. 2016;14(3):2799–806. DOI: 10.3892/mmr.2016.5570
 42. Zhou X., Cao X., Tu H., Zhang Z.-R., Deng L. Inflammation-targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane-coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis. *Mol Pharm*. 2019;16(3):1397–405. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01342
 43. Serda M., Szewczyk G., Krzysztynska-Kuleta O., Korzuch J., Dulski M., Musiol R., et al. Developing [60] fullerene nanomaterials for better photodynamic treatment of non-melanoma skin cancers. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6:5930–40. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00932
 44. Wang C., Xiao Y., Zhu W., Chu J., Xu J., Zhao H., et al. Photosensitizer-modified MnO $_2$ nanoparticles to enhance photodynamic treatment of abscesses and boost immune protection for treated mice. *Small*. 2020;16(28):e2000589. DOI: 10.1002/smll.202000589
 45. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 46. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(5):698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004
 47. Mowbray N.G., Ben-Ismael B., Hammada M., Shingler G., Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(5):456–60. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.08.007
 48. Ali J., Rafiq Q.A., Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. *Future Sci OA*. 2018;4(4):FSO290. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0109
 49. Panáček A., Kvítek L., Směkalová M., Večeřová R., Kolář M., Röderová M., et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*. 2018;13(1):65–71. DOI: 10.1038/s41565-017-0013-y
 50. Su Z., Sun D., Zhang L., He M., Jiang Y., Millar B., et al. Chitosan/silver nanoparticle/graphene oxide nanocomposites with multi-drug release, antimicrobial, and photothermal conversion functions. *Materials (Basel)*. 2021;14(9):2351. DOI: 10.3390/ma14092351
 51. Xu L., Wang Y.-Y., Huang J., Chen C.-Y., Wang Z.-X., Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996–9031. DOI: 10.7150/thno.45413

Information about the authors

Sergey A. Ponomar* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Evgeniy A. Tarabrin – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

Сведения об авторах

Пономарь Сергей Алексеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Тарабрин Евгений Александрович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Zelimkhan G. Berikhanov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Submitted: 19.03.2023 Accepted: 29.05.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 26.01.2023 Принята: 12.05.2023 Опубликовано: 30.10.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40>
УДК 616.366-002+616.366-003.7]:001.89.001.37



Аналитический подход к выбору тематики научных исследований при желчнокаменной болезни и холецистите (обзор обзоров)

С.И. Панин¹, Т.В. Нечай², А.В. Сажин², А.В. Пузикова^{1,*}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: провести анализ систематических обзоров и метаанализов для определения направлений перспективных научных исследований диагностики и лечения желчнокаменной болезни и холецистита.

Материалы и методы. Проведен обзор систематических обзоров и метаанализов библиотеки Кокрейна в свете определения тематик, по которым проведение доказательных исследований имеет научно-практическую значимость. Систематизирована информация, полученная экспертными группами Кокрейна в ходе последовательного анализа (Trial Sequential Analysis, TSA), вычисления требуемого размера информации с поправкой на разнообразие (Diversity-Adjusted Required Information Size, DARIS) и мониторинга хода Z-кривой на графиках границ пользы (benefit), вреда (harm) или тщетности (futility).

Результаты. Установлены разнонаправленные тенденции и существенно отличающийся уровень достижения доказательных результатов, которые необходимо учитывать при определении перспективности дальнейших доказательных исследований.

Необходимые размеры выборки в метаанализах по частоте травмы желчных протоков при сравнении ранней или отсроченной лапароскопической холецистэктомии, анализе количества осложнений после ранней и отсроченной лапароскопической холецистэктомии, мини-лапаротомной холецистэктомии и лапароскопической холецистэктомии, однопортовой и стандартной четырехпортовой лапароскопической холецистэктомии и изучении методик применения пониженного давления в брюшной полости являются труднодостижимыми — в актуальных версиях библиотеки Кокрейна DARIS составляет менее 1 % от должного. То же самое относится и к летальности, вероятности развития опасных для жизни осложнений и уровню конверсии различных мини-инвазивных вмешательств, поскольку требуемые размеры выборки (до сотен тысяч наблюдений) труднодостижимы и на данный момент варьируют от 0,03 до 21,9 %.

Напротив, достигнутые показатели от расчетных значений DARIS при установлении различий по длительности между вариантами миниинвазивных операций (21,2–76 %), по некоторым вопросам обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде (43,6–92,6 %) и дополнительной интраоперационной анестезии (13,7–14,9 %) и мониторинг соответствующих графиков последовательных TSA-анализов позволяют надеяться на их достижение в обозримом будущем.

Малоперспективно продолжение доказательных исследований с целью определения необходимости использования интраперитонеальной инстилляции обезболивающих средств, отличий по длительности стационарного лечения после различных миниинвазивных операций, поскольку новые сведения вряд ли смогут изменить выводы метаанализов (требуемые размеры информации достигнуты на 100 %).

Заключение. При выборе тематик исследований у больных с желчнокаменной болезнью и холециститом необходимо учитывать результаты последовательного TSA-анализа экспертных групп Кокрейна.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый холецистит, доказательная медицина, метаанализ Кокрейна, расчет выборки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Панин С.И., Нечай Т.В., Сажин А.В., Пузикова А.В. Аналитический подход к выбору тематики научных исследований при желчнокаменной болезни и холецистите (обзор обзоров). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):28–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40>

Analytical Approach to the Selection of Research Topics for Gallstone Disease and Acute Cholecystitis (an Overview of Cochrane Reviews)

Stanislav I. Panin¹, Taras V. Nechay², Alexander V. Sazhin², Alla V. Puzikova^{1,*}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim: description of modern methods of statistical evaluation of the world evidence base to determine the direction of promising scientific research in diagnosis and treatment of cholelithiasis and cholecystitis.

Materials and methods. The umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of the Cochrane Library has been conducted, identifying topics for which further evidence-based research is needed. The information obtained by the Cochrane expert panels through Trial Sequential Analysis (TSA), Diversity-Adjusted Required Information Size (DARIS) calculations, and Z-curve monitoring on benefit, harm, or futility boundary plots is systematized.

Results. There were established multidirectional trends and significantly different levels of achievement of evidence-based results. These should be taken into account when determining the prospect of further evidence-based studies.

In the context of bile duct injury between early and delayed laparoscopic cholecystectomy, number of complications between early and delayed laparoscopic cholecystectomy, small-incision cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy, single-port and standard four-ports cholecystectomy and low-pressure laparoscopy the required size of meta-analysis information is unlikely to be achieved — in current versions of Cochrane library DARIS is less than 1 % of required. The same applies to mortality, the probability of developing serious complications and the conversion rate of various minimally invasive procedures, as the required sample sizes (hundreds of thousands of observations) are difficult to achieve — currently range is from 0.03 to 21.9 %.

On the contrary, the achieved values from the estimated DARIS in establishing the differences in the duration between minimally invasive surgery options (21.2 to 76 %), in some issues of pain management in the immediate post-operative period (43.6 to 92.6 %) and additional intraoperative anesthesia (13.7 to 14.9 %) and Z-curve monitoring give hope for their achievement in the foreseeable future.

There is little prospect of continuing evidence-based studies to determine the need for intraperitoneal anesthetic instillation, differences in the duration of hospitalization after various minimally invasive surgeries, since new information is unlikely to change the conclusions of meta-analyses (the required information size has been achieved by 100 %).

Conclusion. It is necessary to take into account the results of a TSA analysis of Cochrane expert groups, when choosing research topics in patients with gallstone disease and acute cholecystitis.

Keywords: gallstone disease, acute cholecystitis, evidence-based medicine, Cochrane meta-analysis, sample size calculation

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Panin S.I., Nechay T.V., Sazhin A.V., Puzikova A.V. Analytical Approach to the Selection of Research Topics for Gallstone Disease and Acute Cholecystitis (an Overview of Cochrane reviews). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):28–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40>

Введение

Научный поиск в медицине подразумевает определение новых, ранее неизвестных данных и закономерностей. Предметную составляющую применительно к хирургическим специальностям формирует запрос на улучшение результатов лечения заболеваний и снижения количества осложнений. Актуальность выбора направления научного поиска в хирургии прямо коррелирует с распространенностью нозологических форм и обратно коррелирует с удовлетворенностью качеством лечения на современном этапе.

Хирургическое лечение желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее осложнений относится к одним из наиболее изученных областей знаний в медицине. Отчасти это связано с высокой заболеваемостью и частотой хирургического лечения, исчисляемой в нашей стране сотнями тысяч операций в год [1].

По этим причинам выбор предмета доказательных исследований при ЖКБ и холецистите является актуальной задачей. Предварительная оценка источников по заданным ключевым словам показала, что по тематике ЖКБ в мировой практике

проведено около пятисот рандомизированных клинических исследований (РКИ), включая работы из Российской Федерации [2], подавляющее большинство из которых проанализированы в форме систематических обзоров и метаанализов.

При планировании научных работ необходимо исходить из их практической значимости для здравоохранения и теоретической целесообразности проведения исследования в целом. С одной стороны, в отношении точно установленных аспектов заниматься дальнейшим научным поиском бессмысленно, новые данные не смогут изменить выводы предыдущих. Вместе с тем в отношении тех аспектов, установить различия по которым в рамках доказательной медицины крайне сложно, проведение новых работ может быть бесперспективным. Наконец, при формализованной оценке метаанализы, как и любые другие научные работы, могут существенно различаться по качеству [3–5].

Публикуемая работа представляет один из инструментов выбора и оценки планируемых исследований на предмет перспективности их выполнения и пользы для имеющейся базы научных знаний на примере имеющейся доказательной базы ЖКБ и острого холецистита.

Цель работы: провести анализ систематических обзоров и метаанализов для определения направлений перспективных научных исследований диагностики и лечения ЖКБ и холецистита.

Материалы и методы

Согласно типологии научных публикаций обзор обзоров представляет поисково-аналитическую научную работу, направленную на изучение медицинских проблем с большим количеством доказательных исследований и уже опубликованными систематическими обзорами и метаанализами. В этих ситуациях повторный анализ первичных работ не имеет смысла и для получения цельной картины изучаемого явления, а также выработки рекомендаций по направлению дальнейших исследований была предложена указанная методика [6, 7].

Электронный поиск актуальных версий систематических обзоров и метаанализов Кокрейна был проведен на сайте библиотеки Кокрейна (<https://www.cochranelibrary.com>) с использованием ключевых слов «gallstone», «cholecystitis». В ходе ручного поиска дополнительно проанализированы и отобраны метаанализы, представленные в гепатобилиарной группе обзоров (Gastroenterology & Hepatology) в подразделе «Желчный пузырь

и заболевания желчных протоков» (Gallbladder & Bile Duct Disease).

При оценке научной и практической значимости результатов исследований, проведенных экспертными группами Кокрейна, исходили из утвержденных Минздравом РФ единых диагностических шкал достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) [8].

В плане определения тематик, по которым необходимо продолжение доказательных исследований, нами была систематизирована информация, полученная экспертными группами Кокрейна в ходе последовательного анализа (Trial Sequential Analysis, TSA) и мониторинга хода Z-кривой на соответствующих графиках в границах, определяющих пользу (Benefit), вред (Harm) или тщетность (Futility) [9]. Программное обеспечение последовательного TSA-анализа позволяет рассчитать параметр, обозначающий в русскоязычной литературе как «требуемый размер информации с поправкой на разнообразие» (Diversity-Adjusted Required Information Size, DARIS) [10]. По своей сути это пороговое число участников, которое необходимо включить в метаанализ, для определения значимых преимуществ изучаемых вмешательств в одной из групп сравнения без риска случайной ошибки или установления факта невозможности определения этих различий.

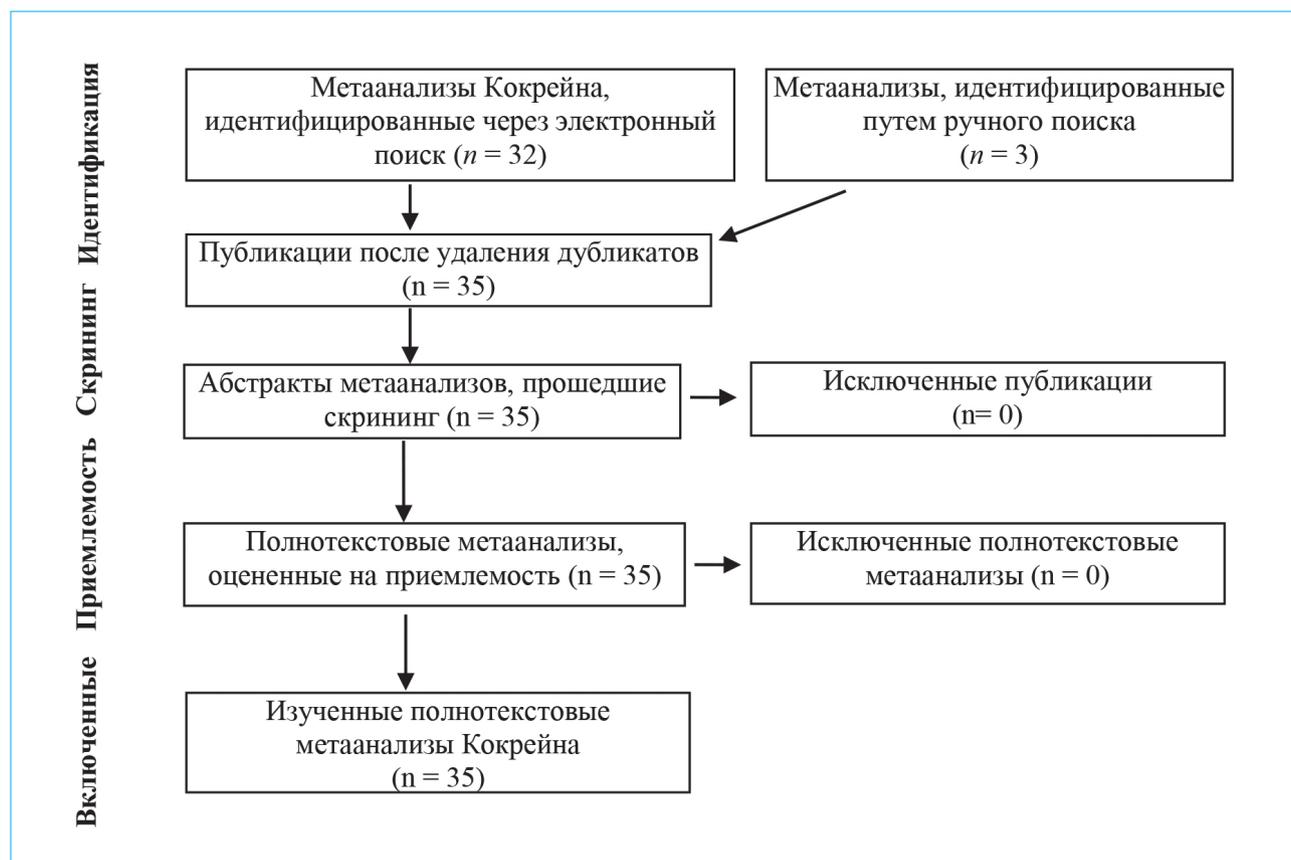


Рисунок. Этапы отбора метаанализов Кокрейна для обзора обзоров

Figure. Stages of selection of Cochrane meta-analyses for umbrella review

Для систематизации информации по определенным аспектам проблемы авторами публикуемой статьи были разработаны обобщающие таблицы с указанием сведений об экспертных группах Кокрейна, проводивших тот или иной метаанализ, где его публикации и тематике метаанализа. В таблицы также внесены данные о расчетных значениях DARIS, рядом с пороговым числом участников указан процент (%) достижения этого параметра по сведениям из актуальных версий метаанализов, представленных на сайте библиотеки Кокрейна.

Результаты

Желчнокаменной болезни и ее хирургическому лечению посвящены 35 систематических обзоров библиотеки Кокрейна [11–45] (рис.).

Основные сведения о тематиках этих исследований и полученных в метаанализах результатах были представлены в нашем исследовании 2022 г. [46]. При этом в 29 публикациях библиотеки Кокрейна результаты систематических обзоров позволили провести метаанализы рандомизированных исследований (РКИ), выводы и рекомендации которых соответствуют УДД 1 и УУР А.

Систематизация информации из различных метаанализов Кокрейна, опубликованных после 2010 г. (с момента, когда по тематике ЖКБ в метаанализах Кокрейна стали публиковать результаты последовательного TSA-анализа), позволила установить, что для расчета DARIS недостаточно первичных исследований по таким темам, как способы обработки культы пузырного протока; 3D-визуализация и роботическое ассистирование при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ); холецистостомия у пациентов группы риска.

Оценка различий по частоте травмы желчных протоков (табл. 1) при сравнении ЛХЭ и холецистэктомии из мини-доступа (МХЭ) требует почти 20 тысяч наблюдений (достигнуто 13 %), при сравнении между ранними и отсроченными

ЛХЭ при остром холецистите — около 78 000 наблюдений, в то время как в метаанализе менее 1 % DARIS.

Необходимое число наблюдений для установления отличий по частоте значимых «жизнеопасных» осложнений оперативного лечения ЖКБ представлено в 9 исследованиях, и лишь в одном метаанализе (сравнение ЛХЭ и МХЭ) количество наблюдений достигает 81 % от требуемого информационного размера, определенного с учетом низкого риска систематической ошибки (LBHIS). В остальных работах значение DARIS варьирует от 11 до 281 тыс., и в кокрейновских обзорах достигнуто только от менее 1 до 5 % требуемого количества наблюдений (табл. 2).

Вопросы статистической мощности при изучении конверсии лапароскопических операций с переходом на лапаротомию рассмотрены в 4 метаанализах, и в одном достигнута пятая часть от необходимых 2225 наблюдений. По остальным метаанализам [17, 21, 23] расчеты необходимой выборки пациентов варьируют от 13 до 100 тыс., что составляет от менее 1 до 2 % расчетного количества наблюдений (табл. 3).

По оценке летальности после холецистэктомии в 8 метаанализах представлено 10 расчетов требуемого числа участников. Значение DARIS варьирует от 352 000 до 1 363 732, и в зависимости от реального числа пациентов достигнуто только 0,03–0,47 % необходимой статистической мощности (табл. 4).

Различия по длительности операций могут считаться определенными при сравнении между обычной и мини-портовой ЛХЭ, ЛХЭ с лифтингом и мини-пневмоперитонеумом. Необходимы дальнейшие РКИ для установления или опровержения различий по продолжительности вмешательств для однопортовой и стандартной четырехпортовой ЛХЭ, а также ранних и отсроченных операций при остром холецистите. В этих метаанализах расчетная доля от необходимой информационной

Таблица 1. Необходимый размер выборки по травме желчных протоков

Table 1. Required sample size for bile duct injury

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Keus F., et al. (2006, 2010*) [43, 47]	ЛХЭ / МХЭ <i>LCE / MCE</i>	19,964**	13
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ <i>Early LCE / Delayed LCE</i>	77,854	0,56

Примечание: ЛХЭ — лапароскопическая холецистэктомия; МХЭ — холецистэктомия из мини-доступа; * — опубликовано после проведения Кокрейновского обзора [47]; ** — LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size, размер информации с поправкой на неоднородность с низким риском смещения).

Note: LCE — laparoscopic cholecystectomy; MCE — mini-access cholecystectomy; * — published after a Cochrane review [47]; ** — LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size).

Таблица 2. Необходимый размер выборки по количеству осложнений
Table 2. Required sample size by the number of complications

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Keus F., et al. (2006, 2010*) [43, 47*]	ЛХЭ / МХЭ (расчет LBHIS**) <i>LCE / MCE (calculation of LBHIS**)</i>	3142**	81 %
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ <i>Early LCE / Delayed LCE</i>	13,493	3,25
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Miniport LCE / Standard four-port LCE</i>	52,796	0,87
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Обычное внутрибрюшное давление при ЛХЭ <i>LCE with mini pneumoperitoneum / Normal intra-abdominal pressure during LCE</i>	281,294	0,14
	ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE</i>	58,231	0,59
	ЛХЭ с дренированием / ЛХЭ без дренирования <i>LCE with drainage / LCE without drainage</i>	175,965	0,63
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырепортовая ЛХЭ <i>Single-port LCE / Standard four-port LCE</i>	234,831	0,27
Loizides S., et al. (2014) [16]	ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезбоживания ран <i>LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia</i>	185,703	0,29
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ) <i>Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE)</i>	11,338	4,79
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Инстиляция анестетика в начале ЛХЭ / Инстиляция анестетика в конце ЛХЭ <i>Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE</i>	34,685	0,32
Rutherford D., et al. (2021) [15]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией анестетика / ЛХЭ без интраперитонеальной инстиляции <i>LCE with intraperitoneal instillation of anesthetic / LCE without intraperitoneal instillation</i>	50,949	1,9

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; МХЭ – холецистэктомия из мини-доступа; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * – опубликовано после проведения Кокрейновского обзора [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size, размер информации с поправкой на неоднородность с низким риском смещения).

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; MCE – mini-access cholecystectomy; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; * – published after a Cochrane review [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size).

выборки составляет от 21 до 76 % (табл. 5). При этом мониторинг хода Z-кривых в границах графиков TSA-анализов показывает, что достижение 100 % DARIS, скорее всего, не изменит имеющийся результат метаанализа о большей длительности однопортовой ЛХЭ по сравнению со стандартной

четырепортовой ЛХЭ, в то время как окончательные выводы о различиях по длительности между ранними и отсроченными ЛХЭ при остром холецистите и ЛХЭ с пониженным давлением в брюшной полости и «обычной» ЛХЭ пока не ясны и дополнительные РКИ крайне желательны.

Таблица 3. Необходимый размер выборки для изучения частоты конверсии**Table 3.** The required sample size to study the conversion rate

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ <i>Early LCE / Delayed LCE</i>	2225	21,9
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Miniport LCE / Standard four-port LCE</i>	36,124	1,85
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE</i>	100,279	0,55
	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE</i>	13,493	0,43
	ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE</i>	22,911	2,01
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Single-port LCE / Standard four-port LCE</i>	40,918	1,42

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.

Таблица 4. Необходимый размер выборки по оценке летальности после холецистэктомии**Table 4.** Required sample size for assessing mortality after cholecystectomy

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Miniport LCE / Standard four-port LCE</i>	352,564	0,12
Gurusamy K.S., et al. (2013) [17]	Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Single-port LCE / Standard four-port LCE</i>	352,564	0,18
Vaughan J., et al. (2013) [24]	ЛХЭ с дневным пребыванием / ЛХЭ с пребыванием в режиме «день + ночь» <i>LCE with day stay / LCE with stay in the "day + night" mode</i>	352,564	0,14
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE</i>	352,564	0,12
	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE</i>	352,564	0,12
	ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE</i>	352,564	0,11

Продолжение таблицы 4. Необходимый размер выборки по оценке летальности после холецистэктомии

Table 4 continued. Required sample size for assessing mortality after cholecystectomy

Gurusamy K.S., et al. (2013) [20]	ЛХЭ с дренированием / ЛХЭ без дренирования <i>LCE with drainage / LCE without drainage</i>	352,564	0,47
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Инстиляция анестетика в начале ЛХЭ / Инстиляция анестетика в конце ЛХЭ <i>Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE</i>	352,564	0,03
Loizides S., et al. (2014) [16]	ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезбоживания ран <i>LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia</i>	352,564	0,15
Rutherford D., et al. (2021) [15]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстиляции <i>LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation</i>	1,363 732	0,03

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.

Таблица 5. Необходимый размер выборки по длительности операций

Table 5. Required sample size by operation duration

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Miniport LCE / Standard four-port LCE</i>	189	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE</i>	37	100
	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE</i>	505	21,18
	ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE</i>	304	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ <i>Early LCE / Delayed LCE</i>	1107	44,1
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Single-port LCE / Standard four-port LCE</i>	1124	76

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.

В отношении выраженности болевого синдрома в первые 4–8 часов после ЛХЭ, необходимости применения интраперитонеальной инстиляции и местного обезбоживания ран вероятность того, что вновь опубликованные РКИ смогут изменить выводы, мала (необходимое число наблюдений

в метаанализе достигнуто). А вот по вопросам, когда применять эти процедуры, в начале или в конце ЛХЭ, а также по вариантам обезбоживания после операции дополнительные исследования могут быть проведены, поскольку в метаанализах достигнуто от 5 до 95 % необходимой выборки

Таблица 6. Необходимый размер выборки по выраженности болевого синдрома (4–8 часов после операции)

Table 6. Required sample size by severity of pain syndrome (4–8 hours after surgery)

Исследовательская группа Кокрейна (год) <i>Cochrane Research Group (year)</i>	Тематика систематического обзора и метаанализа <i>Subjects of systematic review and meta-analysis</i>	DARIS	
		n	%
Vaughan J., et al. (2013) [24]	ЛХЭ с дневным пребыванием / ЛХЭ с пребыванием в режиме «день + ночь» <i>LCE with day stay / LCE with stay in the "day + night" mode</i>	359	54,3
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Инстилляционная анестетика в начале ЛХЭ / Инстилляционная анестетика в конце ЛХЭ <i>Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE</i>	563	14,9
	Инстилляционная анестетика (аэрозоль) / Инстилляционная анестетика (раствор) <i>Instillation of anesthetic (aerosol) / Instillation of anesthetic (solution)</i>	17,109	0,58
Loizides S., et al. (2014) [16]	ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран <i>LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia</i>	789	100
	Местное обезбоживание до разреза (ЛХЭ) / В конце операции (ЛХЭ) <i>Local anesthesia before incision (LCE) / At the end of the operation (LCE)</i>	1344	5,65
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ) <i>Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE)</i>	2050	48,7
	Обезболивание опиоидами (после ЛХЭ) / Группа контроля без опиоидов (после ЛХЭ) <i>Pain relief with opioids (after LCE) / Control group without opioids (after LCE)</i>	445	95,5
Rutherford D., et al. (2021) [15]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляционной <i>LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation</i>	1095	100

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.

в 1344 и 445 наблюдениях соответственно (табл. 6). При этом ход кумулятивной Z-кривой на графиках последовательных границ мониторинга показывает малую вероятность изменения выводов текущих версий метаанализов об обоснованности применения НПВС и опиоидных анальгетиков (сравнения были проведены с плацебо) в ближайшем периоде после ЛХЭ и необходимости РКИ для установления наилучшего времени обезболивания ран (начало или завершение ЛХЭ).

Также установлены различия по выраженности болевого синдрома в период 9–24 часа после ЛХЭ. Преимущество местного обезболивания ран и инстилляционной обезболивающих препаратов в ходе ЛХЭ можно считать обоснованными, DARIS

достигнут на 100 %. Однако наиболее подходящее время этих манипуляций, форма анестетика (аэрозоль или раствор) и особенности обезболивания после ЛХЭ требуют уточнений (табл. 7). Дополнительная оценка соответствующих графиков последовательного анализа позволяет обосновать важность РКИ, направленных на определение наилучшего времени дополнительного интраоперационного обезболивания ран в ходе ЛХЭ и отсутствие строгой необходимости последующих сравнительных исследований НПВС и опиоидных анальгетиков с препаратами плацебо в указанные часы послеоперационного периода.

Сравнительные оценки по длительности стационарного лечения можно считать закрытыми по результатам четырех метаанализов при сравнении

Таблица 7. Необходимый размер выборки по выраженности болевого синдрома (9–24 часа после операции)

Table 7. Required sample size by severity of pain syndrome (9–24 hours after surgery)

Исследовательская группа Кокрейна (год) Cochrane Research Group (year)	Тематика систематического обзора и метаанализа Subjects of systematic review and meta-analysis	DARIS	
		n	%
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Инстилляция анестетика в начале ЛХЭ / Инстилляция анестетика в конце ЛХЭ <i>Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE</i>	612	13,7
	Инстилляция анестетика (аэрозоль) / Инстилляция анестетика (раствор) <i>Instillation of anesthetic (aerosol) / Instillation of anesthetic (solution)</i>	9847	1,02
Loizides S., et al. (2014) [16]	ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезбоживания ран <i>LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia</i>	168	100
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ) <i>Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE)</i>	1525	46,3
	Обезболивание опиоидами (после ЛХЭ) / Группа контроля без опиоидов (после ЛХЭ) <i>Pain relief with opioids (after LCE) / Control group without opioids (after LCE)</i>	392	92,6
Rutherford D., et al. (2021) [15]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляции <i>LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation</i>	2920	100

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.

стандартной четырехпортовой ЛХЭ с другими мини-инвазивными вариантами этой операции. Требуется завершения оценка различий между ЛХЭ с дополнительным местным обезболиванием ран и без такового. Расчетный размер выборки составляет 931 пациент, в метаанализе пока 35 % участников от должного (табл. 8).

Обсуждение

Хирургическое лечение симптоматической желчнокаменной болезни (ЖКБ), по данным международных рекомендаций и руководств, в настоящее время не имеет альтернативы. Несмотря на очевидный прогресс в хирургических и анестезиологических технологиях, развитие эры лапароскопической хирургии ЖКБ и ее модификации (хирургия одного порта и трансламинальные вмешательства), выход хирургов на плато обучения, частота интра- и послеоперационных осложнений остаются на одном уровне и не имеет тенденции к снижению. По данным одного из последних зарубежных исследований,

полученным после изучения результатов лечения 1 102 071 пациента, средняя частота серьезных осложнений остается на уровне около 7 % без тенденции к уменьшению за 9 лет [49].

Дальнейшее улучшение результатов лечения определенной нозологической формы начинается с анализа существующих методик с точки зрения их безопасности, действенности и эффективности. Однако вне рамок строгих, протокольных исследований невозможно определить, в основе какой доли неблагоприятных исходов и неудовлетворительных результатов лежит не собственно методика или ее аспект, а человеческий фактор и техническая ошибка. Рандомизированные исследования минимизируют риск основных систематических ошибок в каждой отдельной работе, а методология систематического обзора и метаанализа позволяет качественно и количественно обобщать мировой опыт в целом. Таким образом, инструменты доказательной медицины позволяют не только сделать обоснованные выводы по суммарным результатам уже завершённых исследований, но и на основании имеющейся

Таблица 8. Необходимый размер выборки по длительности стационарного лечения
Table 8. Required sample size by duration of inpatient treatment

Исследовательская группа Кокрейна (год) Cochrane Research Group (year)	Тематика систематического обзора и метаанализа Subjects of systematic review and meta-analysis	DARIS	
		n	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Miniport LCE / Standard four-port LCE</i>	20	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [17]	Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>Single-port LCE / Standard four-port LCE</i>	222	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [14]	ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ <i>LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE</i>	183	100
Gurusamy K.S., et al. (2014)* [48]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляцией (расчет DARIS с разницей 1 койко-день) <i>LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation (DARIS calculation with a difference of 1 bed day)</i>	107	100
Loizides S., et al. (2014) [16]	ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран <i>LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia</i>	931	35,1
Rutherford D., et al. (2021)* [15]	ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляцией (расчет DARIS с разницей 0,5 койко-дня) <i>LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation (DARIS calculation with a difference of 0.5 bed-day)</i>	775	100

Примечание: ЛХЭ — лапароскопическая холецистэктомия; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; * — актуальная и предшествующая версии метаанализа Кокрейновского обзора с различными параметрами расчета DARIS [14, 48].
Note: LCE — laparoscopic cholecystectomy; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; * — current and previous versions of the Cochrane review meta-analysis with different DARIS calculation parameters [14, 48].

на данный момент доказательной базы определить перспективные будущие исследования и тушковые направления научного поиска.

Начиная с 2010 г. в работах экспертных групп Кокрейна по тематике ЖКБ представлены результаты экспертного последовательного анализа (Trial Sequential Analysis, TSA), позволяющего установить необходимый размер выборки наблюдений или требуемый размер информации с поправкой на разнообразие (Diversity-Adjusted Required Information Size, DARIS), по которым возможно сделать обоснованные выводы о различиях без риска случайной ошибки. В специальной литературе о важности последовательного TSA-анализа для уверенности в истинности результатов J. Brok et al. (2009) отметили, что выводы окончательных метаанализов могут быть неубедительны и подвержены риску случайной ошибки из-за разрежения данных и повторного использования накопленных данных [9]. Последовательный TSA-анализ позволяет избегать ошибок I и II типа даже

при незначительном количестве первичных исследований, отобранных для метаанализа, посредством расчета требуемого количества участников и мониторинга границ пользы, вреда или тщетности на соответствующих графиках.

Заклучение

Аналитическая работа по изучению требуемых размеров информации (DARIS), представленных в метаанализах Кокрейна при изучении ЖКБ и холецистита, позволяет предполагать высокую точность обсуждаемого в этой статье инструмента в планировании потенциальных исследований и констатировать имеющиеся разнонаправленные тенденции, которые необходимо учитывать в дальнейшем.

В контексте травмы желчных протоков между ранней и отсроченной ЛХЭ, количеству осложнений между ранней и отсроченной ЛХЭ, МХЭ и ЛХЭ, однопортовой и стандартной четырехпортовой ЛХЭ и методик применения пониженного

давления в брюшной полости требуемый размер информации метаанализов вряд ли будет достигнут – в актуальных версиях библиотеки Кокрейна DARIS составляет менее 1 % от необходимого. То же самое относится и к летальности, вероятности развития «жизнеопасных» осложнений и уровню конверсии различных мини-инвазивных вмешательств, поскольку требуемые размеры выборки (до сотен тысяч наблюдений) трудно достижимы и на данный момент варьируют от 0,03 до 21,9 %.

Напротив, достигнутые значения от расчетных DARIS при установлении различий по длительности между вариантами мини-инвазивных операций

(21,2–76,0 %), по некоторым вопросам обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде (43,6–92,6 %) и дополнительной интраоперационной анестезии (13,7–14,9 %) позволяют надеяться на их достижение в обозримом будущем за счет дополнительных РКИ.

Малоперспективно продолжение исследований с целью определения необходимости использования интраперитонеальной инстилляцией обезболивающих средств, отличий по длительности стационарного лечения после различных мини-инвазивных операций, поскольку новые сведения вряд ли смогут изменить выводы метаанализов (требуемые размеры информации достигнуты на 100 %).

Литература / References

1. Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2021 год. М., 2022. [Revishvili A.Sh., Olovannyi V.E., Sazhin V.P., Kuznetsov A.V., Shelina N.V., Ovecnkin A.I. Surgical care in the Russian Federation. *Information and analytical collection for 2021*. Moscow, 2022. (In Russ.).]
2. Nechay T., Titkova S., Tyagunov A., Anurov M., Sazhin A. Modified enhanced recovery after surgery protocol in patients with acute cholecystitis: Efficacy, safety and feasibility. Multicenter randomized control study. *Updates Surg.* 2021;73(4):1407–17. DOI: 10.1007/s13304-021-01031-5
3. Омеляновский В.В. Методические рекомендации по проведению метаанализа. М., 2017. [Omel'yanovskii V.V. Guidelines for conducting meta-analysis. Moscow, 2017. (In Russ).]
4. Белов Ю.В., Салагаев Г.И., Лысенко А.В., Леднев П.В. Метаанализ в медицине. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;3:4–15. [Belov Yu.V., Salagaev G.I., Lysenko A.V., Lednev P.V. Meta-analysis in medical practice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018;3:4–15. (In Russ.).] DOI: 10.17116/hirurgia201834-15
5. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016;3(25):14–9. [Rebrova O.Yu., Fediaeva V.K. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: The Russian-language version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2016;3(25):14–9. (In Russ.).]
6. Grant M.J., Booth A.A. Typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J.* 2009;26(2):91–108. DOI: 10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
7. Раицкая Л.К., Тихонова Е.В. Обзор как перспективный вид научной публикации, его типы и характеристики. *Научный редактор и издатель.* 2019;4(3–4):131–9. [Raitskaya L.K., Tikhonova E.V. Review as a promising type of scholarly publication, its types and characteristics. *Nauchnyi Redaktor i Izdatel' = Science Editor and Publisher.* 2019;4(3–4):131–9. (In Russ.).]
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 28, 2019, № 103n “On approval of the procedure and timing for the development of clinical recommendations, their revision, the standard form of clinical recommendations and the requirements for their structure, composition and scientific validity of information included in clinical recommendations”. (In Russ.). URL: <http://base.garant.ru/72240714/#ixzz68LOaBXde>
9. Brok J., Thorlund K., Wetterslev J., Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive – Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):287–98. DOI: 10.1093/ije/dyn188
10. Варганова Д.Л., Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов: отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества. *Сеченовский вестник.* 2019;10(4):31–9. [Varganova D.L., Pavlov C.S., Svistunov A.A. Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration. *Sechenov Medical Journal.* 2019;10(4):31–9. (In Russ.).] DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39
11. Gurusamy K.S., Giljaca V., Takwoingi Y., Higgie D., Poropat G., Stimac D., et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD010339. DOI: 10.1002/14651858.CD010339.pub2
12. Gurusamy K.S., Vaughan J., Davidson B.R. Pharmacological interventions for prevention or treatment of postoperative pain in people undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD008261. DOI: 10.1002/14651858.CD008261.pub2
13. Gurusamy K.S., Nagendran M., Toon C.D., Guerrini G.P., Zinnuroglu M., Davidson B.R. Methods of intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009060. DOI: 10.1002/14651858.CD009060.pub2
14. Gurusamy K.S., Vaughan J., Davidson B.R. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD006930. DOI: 10.1002/14651858.CD006930.pub3
15. Rutherford D., Massie E.M., Worsley C., Wilson M.S.J. Intraperitoneal local anaesthetic instillation versus no intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD007337. DOI: 10.1002/14651858.CD007337.pub4
16. Loizides S., Gurusamy K.S., Nagendran M., Rossi M., Guerrini G.P., Davidson B.R. Wound infiltration with

- local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD007049. DOI: 10.1002/14651858.CD007049.pub2
17. Gurusamy K.S., Vaughan J., Rossi M., Davidson B.R. Fewer-than-four ports versus four ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD007109. DOI: 10.1002/14651858.CD007109.pub2
 18. Vaughan J., Nagendran M., Cooper J., Davidson B.R., Gurusamy K.S. Anaesthetic regimens for day-procedure laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD009784. DOI: 10.1002/14651858.CD009784.pub2
 19. Dasari B.V.M., Tan C.J., Gurusamy K.S., Martin D.J., Kirk G., McKie L., et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;2013(12):CD003327. DOI: 10.1002/14651858.CD003327.pub4
 20. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. Routine abdominal drainage versus no abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD006004. DOI: 10.1002/14651858.CD006004.pub4
 21. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. Abdominal lift for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006574. DOI: 10.1002/14651858.CD006574.pub4
 22. Gurusamy K.S., Rossi M., Davidson B.R. Percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD007088. DOI: 10.1002/14651858.CD007088.pub2
 23. Gurusamy K.S., Vaughan J., Ramamoorthy R., Fusai G., Davidson B.R. Miniports versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006804. DOI: 10.1002/14651858.CD006804.pub3
 24. Vaughan J., Gurusamy K.S., Davidson B.R. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD006798. DOI: 10.1002/14651858.CD006798.pub4
 25. Gurusamy K.S., Koti R., Fusai G., Davidson B.R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD007196. DOI: 10.1002/14651858.CD007196.pub3
 26. Gurusamy K.S., Davidson C., Gluud C., Davidson B.R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005440. DOI: 10.1002/14651858.CD005440.pub3
 27. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005641. DOI: 10.1002/14651858.CD005641.pub3
 28. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. T-tube drainage versus primary closure after open common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005640. DOI: 10.1002/14651858.CD005640.pub3
 29. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lin H., Xie X., et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9):CD005444. DOI: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
 30. Gurusamy K.S., Samraj K., Fusai G., Davidson B.R. Robot assistant versus human or another robot assistant in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9):CD006578. DOI: 10.1002/14651858.CD006578.pub3
 31. Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009779. DOI: 10.1002/14651858.CD009779.pub2
 32. Gurusamy K.S., Sahay S., Davidson B.R. Three dimensional versus two dimensional imaging for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD006882. DOI: 10.1002/14651858.CD006882.pub2
 33. Sanabria A., Dominguez L.C., Valdivieso E., Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD005265. DOI: 10.1002/14651858.CD005265.pub2
 34. Gurusamy K.S., Bong J.J., Fusai G., Davidson B.R. Methods of cystic duct occlusion during laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006807. DOI: 10.1002/14651858.CD006807.pub2
 35. Brand M., Bizo D., O'Farrell P.J.R. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007345. DOI: 10.1002/14651858.CD007345.pub2
 36. Gurusamy K.S., Junmarkar S., Farouk M., Davidson B.R. Cholecystectomy for suspected gallbladder dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD007086. DOI: 10.1002/14651858.CD007086.pub2
 37. Gurusamy K.S., Abu-Amara M., Farouk M., Davidson B.R. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2009;2009(1):CD007052. DOI: 10.1002/14651858.CD007052.pub2
 38. McAlister V., Davenport E., Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(4):CD006233. DOI: 10.1002/14651858.CD006233.pub2
 39. Gurusamy K.S., Samraj K. Routine abdominal drainage for uncomplicated open cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(2):CD006003. DOI: 10.1002/14651858.CD006003.pub2
 40. Gurusamy K.S., Samraj K. Cholecystectomy for patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD006230. DOI: 10.1002/14651858.CD006230.pub2
 41. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., Laarhoven C.J.H.M. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2006;2006(4):CD004788. DOI: 10.1002/14651858.CD004788.pub2
 42. Weinberg B., Shindy W., Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD004890. DOI: 10.1002/14651858.CD004890.pub2
 43. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., van Laarhoven C.H.J.M. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006229. DOI: 10.1002/14651858.CD006229
 44. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., van Laarhoven C.J.H.M. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006231. DOI: 10.1002/14651858.CD006231
 45. Vettoretto N., Arezzo A., Famiglietti F., Cirocchi R., Moja L., Morino M. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy in people undergoing laparoscopic cholecystectomy for stones in the gallbladder and bile duct. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD010507. DOI: 10.1002/14651858.CD010507.pub2
 46. Панин С.И., Нечай Т.В., Сажин А.В., Пузикова А.В., Линченко Д.В., Чечин Е.Р. Доказательная медицина желчнокаменной болезни в сфере создания отечественных клинических рекомендаций. *Хирургия. Журн*

- нал им. Н.И. Пирогова. 2022;(7):85–93. [Panin S.I., Nechay T.V., Sazhin A.V., Puzikova A.V., Linchenko D.V., Chechin E.R. Evidence-based medicine of gallstone disease regarding development of national clinical guidelines. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(7):85–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202207185
47. Keus F., Wetterslev J., Gluud C., Gooszen H.G., van Laarhoven C.J. Trial sequential analyses of meta-analyses of complications in laparoscopic vs. small-incision cholecystectomy: more randomized patients are needed. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(3):246–56. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.023
48. Gurusamy K.S., Nagendran M., Guerrini G.P., Toon C.D., Zinnuroglu M., Davidson B.R. Intra-peritoneal local anaesthetic instillation versus no intra-peritoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD007337. DOI: 10.1002/14651858.CD007337.pub3
49. Murphy M.M., Ng S.C., Simons J.P., Csikesz N.G., Shah S.A., Tseng J.F. Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: Surgeon, hospital, or patient? *J Am Coll Surg*. 2010;211(1):73–80. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.050

Сведения об авторах

Панин Станислав Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Panin-74@yandex.ru; 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Нечай Тарас Вячеславович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tnechay@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>

Сажин Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sazhin-av@yandex.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Пузикова Алла Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: AllaSavitskaya@yandex.ru; 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Information about the authors

Stanislav I. Panin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University.

Contact information: Panin-74@yandex.ru; 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Taras V. Nechay — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tnechay@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>

Alexander V. Sazhin — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sazhin-av@yandex.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Alla V. Puzikova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University.

Contact information: AllaSavitskaya@yandex.ru; 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Поступила: 10.03.2023 Принята: 30.06.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 10.03.2023 Accepted: 30.06.2023 Published: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40
UDC 616.366-002+616.366-003.7]:001.89.001.37



Analytical Approach to the Selection of Research Topics for Gallstone Disease and Acute Cholecystitis (an Overview of Cochrane Reviews)

Stanislav I. Panin¹, Taras V. Nechay², Alexander V. Sazhin², Alla V. Puzikova^{1,*}

¹ *Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation*

² *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

Aim: description of modern methods of statistical evaluation of the world evidence base to determine the direction of promising scientific research in diagnosis and treatment of cholelithiasis and cholecystitis.

Materials and methods. The umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of the Cochrane Library has been conducted, identifying topics for which further evidence-based research is needed. The information obtained by the Cochrane expert panels through Trial Sequential Analysis (TSA), Diversity-Adjusted Required Information Size (DARIS) calculations, and Z-curve monitoring on benefit, harm, or futility boundary plots is systematized.

Results. There were established multidirectional trends and significantly different levels of achievement of evidence-based results. These should be taken into account when determining the prospect of further evidence-based studies.

In the context of bile duct injury between early and delayed laparoscopic cholecystectomy, number of complications between early and delayed laparoscopic cholecystectomy, small-incision cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy, single-port and standard four-ports cholecystectomy and low-pressure laparoscopy the required size of meta-analysis information is unlikely to be achieved — in current versions of Cochrane library DARIS is less than 1 % of required. The same applies to mortality, the probability of developing serious complications and the conversion rate of various minimally invasive procedures, as the required sample sizes (hundreds of thousands of observations) are difficult to achieve — currently range is from 0.03 to 21.9 %.

On the contrary, the achieved values from the estimated DARIS in establishing the differences in the duration between minimally invasive surgery options (21.2 to 76 %), in some issues of pain management in the immediate post-operative period (43.6 to 92.6 %) and additional intraoperative anesthesia (13.7 to 14.9 %) and Z-curve monitoring give hope for their achievement in the foreseeable future.

There is little prospect of continuing evidence-based studies to determine the need for intraperitoneal anesthetic instillation, differences in the duration of hospitalization after various minimally invasive surgeries, since new information is unlikely to change the conclusions of meta-analyses (the required information size has been achieved by 100 %).

Conclusion. It is necessary to take into account the results of a TSA analysis of Cochrane expert groups, when choosing research topics in patients with gallstone disease and acute cholecystitis.

Keywords: gallstone disease, acute cholecystitis, evidence-based medicine, Cochrane meta-analysis, sample size calculation

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Panin S.I., Nechay T.V., Sazhin A.V., Puzikova A.V. Analytical Approach to the Selection of Research Topics for Gallstone Disease and Acute Cholecystitis (an Overview of Cochrane reviews). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(5):28–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40>

Аналитический подход к выбору тематики научных исследований при желчнокаменной болезни и холецистите (обзор обзоров)

С.И. Панин¹, Т.В. Нечай², А.В. Сажин², А.В. Пузикова^{1,*}

¹ *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация*

² *ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: провести анализ систематических обзоров и метаанализов для определения направлений перспективных научных исследований диагностики и лечения желчнокаменной болезни и холецистита.

Материалы и методы. Проведен обзор систематических обзоров и метаанализов библиотеки Кокрейна в свете определения тематик, по которым проведение доказательных исследований имеет научно-практическую значимость. Систематизирована информация, полученная экспертными группами Кокрейна в ходе последовательного анализа (Trial Sequential Analysis, TSA), вычисленная требуемого размера информации с поправкой на разнообразие (Diversity-Adjusted Required Information Size, DARIS) и мониторинга хода Z-кривой на графиках границ пользы (benefit), вреда (harm) или тщетности (futility).

Результаты. Установлены разнонаправленные тенденции и существенно отличающийся уровень достижения доказательных результатов, которые необходимо учитывать при определении перспективности дальнейших доказательных исследований.

Необходимые размеры выборки в метаанализах по частоте травмы желчных протоков при сравнении ранней или отсроченной лапароскопической холецистэктомии, анализе количества осложнений после ранней и отсроченной лапароскопической холецистэктомии, мини-лапаротомной холецистэктомии и лапароскопической холецистэктомии, однопортовой и стандартной четырехпортовой лапароскопической холецистэктомии и изучении методик применения пониженного давления в брюшной полости являются труднодостижимыми — в актуальных версиях библиотеки Кокрейна DARIS составляет менее 1 % от должного. То же самое относится и к летальности, вероятности развития опасных для жизни осложнений и уровню конверсии различных мини-инвазивных вмешательств, поскольку требуемые размеры выборки (до сотен тысяч наблюдений) трудно достижимы и на данный момент варьируют от 0,03 до 21,9 %.

Напротив, достигнутые показатели от расчетных значений DARIS при установлении различий по длительности между вариантами мини-инвазивных операций (21,2–76 %), по некоторым вопросам обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде (43,6–92,6 %) и дополнительной интраоперационной анестезии (13,7–14,9 %) и мониторинг соответствующих графиков последовательных TSA-анализов позволяют надеяться на их достижение в обозримом будущем.

Малоперспективно продолжение доказательных исследований с целью определения необходимости использования интраперитонеальной инстилляций обезболивающих средств, отличий по длительности стационарного лечения после различных мини-инвазивных операций, поскольку новые сведения вряд ли смогут изменить выводы метаанализов (требуемые размеры информации достигнуты на 100 %).

Заключение. При выборе тематик исследований у больных с желчнокаменной болезнью и холециститом необходимо учитывать результаты последовательного TSA-анализа экспертных групп Кокрейна.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый холецистит, доказательная медицина, метаанализ Кокрейна, расчет выборки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Панин С.И., Нечай Т.В., Сажин А.В., Пузикова А.В. Аналитический подход к выбору тематики научных исследований при желчнокаменной болезни и холецистите (обзор обзоров). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):28–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-28-40>

Introduction

Scientific search in medicine involves the identification of new, previously unknown data and patterns. The subject component in relation to surgical specialties forms a request to improve the results of treatment of diseases and reduce the number of complications. The relevance of choosing the direction of scientific research in surgery directly correlates with the prevalence of nosological forms and inversely correlates with satisfaction with the quality of treatment at the present stage.

Surgical treatment of cholelithiasis and its complications is one of the most studied knowledge areas in medicine. This is partly due to the high incidence and frequency of surgical treatment, estimated in our country by hundreds of thousands of operations per year [1].

For these reasons, the choice of the subject of evidence-based research in cholelithiasis and cholecystitis is a relevant task. A preliminary assessment of the sources for the given keywords showed that about five hundred randomized clinical trials

were conducted on the topic of cholelithiasis in the world practice, including works from the Russian Federation [2], the great majority of which were analyzed in the form of systematic reviews and meta-analyses.

When planning scientific works, it is necessary to proceed from their practical significance for health-care and the theoretical advisability of conducting research in general. On the one hand, it is pointless to engage in further scientific research in relation to precisely established aspects, new data will not be able to change the conclusions of the previous ones. At the same time, in regard to those aspects in which it is extremely difficult to establish differences in evidence-based medicine, new work may be hopeless. Finally, with a formalized assessment, meta-analyses, like any other scientific work, can differ significantly in quality [3–5].

The published work is one of the tools for selecting and evaluating planned studies for the prospects of their implementation and the benefits for the existing scientific knowledge base on the example of

the available evidence base of cholelithiasis and cholecystitis.

Aim: to describe modern methods of statistical evaluation of the world evidence base to determine the direction of promising scientific research in diagnosis and treatment of cholelithiasis and cholecystitis.

Materials and methods

According to the typology of scientific publications, the umbrella review is a search and analytical scientific work aimed at studying medical problems with a large number of evidence-based studies and published systematic reviews and meta-analyses. In these situations, repeated analysis of primary works is not useful, and in order to obtain the entire picture of the studied phenomenon, as well as to develop recommendations for further research, this method was proposed [6, 7].

An electronic search for up-to-date versions of Cochrane's systematic reviews and meta-analyses was conducted on the Cochrane Library website (<https://www.cochranelibrary.com>) using the keywords "gallstone", "cholecystitis". During the manual search, meta-analyses presented in the group of reviews "Gastroenterology & Hepatology" in the

subsection "Gallbladder & Bile Duct Disease" were additionally analyzed and selected.

When assessing the scientific and practical significance of the research results conducted by Cochrane's expert groups, we proceeded from the unified scales of the level of evidence and grades of recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation [8].

In terms of determining the topics on which it is necessary to continue evidence-based research, we systematized the information obtained by Cochrane expert groups through Trial Sequential Analysis (TSA) and Z-curve monitoring on benefit, harm or futility boundary plots [9]. The software of TSA analysis allows you to calculate the parameter designated in the Russian-language literature as the Diversity-Adjusted Required Information Size (DARIS) [10]. In essence, this is the threshold number of participants that must be included in the meta-analysis to determine the significant advantages of the studied interventions in one of the comparison groups without the risk of random error or establishing the fact that it is impossible to determine these differences.

To systematize information on certain aspects of the problem, the authors of this article have developed summary tables indicating information about the Cochrane expert groups that conducted

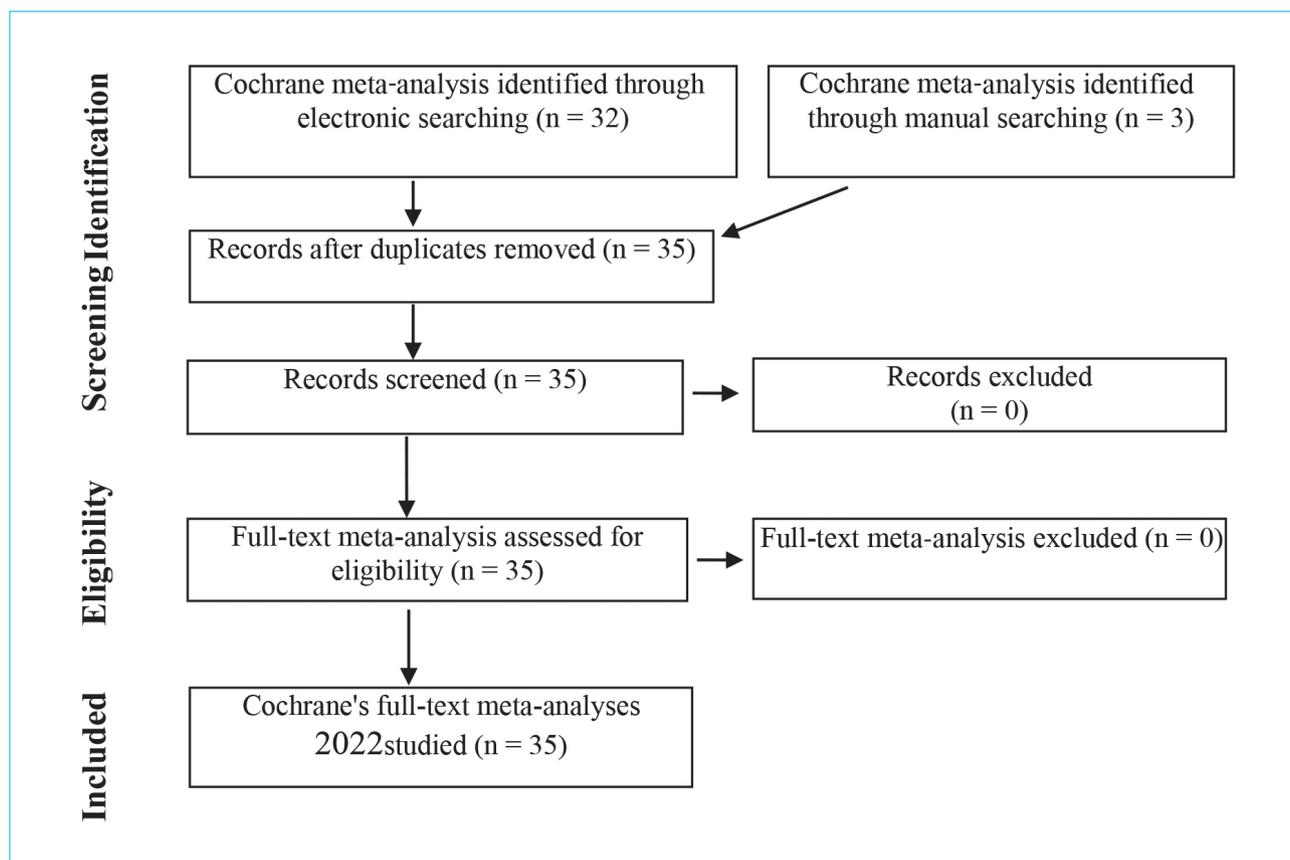


Figure. Stages of selection of Cochrane meta-analyses for umbrella review

Рисунок. Этапы отбора метаанализов Кокрейна для обзора обзоров

meta-analysis, the year of its publication and the subject of the meta-analysis. The tables also contain data on the calculated values of DARIS, the percentage (%) of achieving this parameter is indicated next to the threshold number of participants according to information from the current versions of meta-analyses presented on the Cochrane Library website.

Results

Thirty-five systematic reviews of the Cochrane Library focus on cholelithiasis and its surgical treatment [11–45] (Fig. 1).

The main information about the topics of these studies and the results obtained in meta-analyses were presented in our study in 2022 [46]. At the same time in 29 publications of the Cochrane Library the results of systematic reviews made it possible to conduct meta-analyses of randomized trials (RCTs), the conclusions and recommendations of which correspond to the level of evidence 1 and the grades of recommendations A.

Systematization of information from various Cochrane meta-analyses published after 2010 (from the moment when the results of TSA analysis of gallstone disease were published in Cochrane meta-analyses) allowed us to establish that primary studies on such topics as: methods of the cystic duct occlusion, 3D-visualization and robotic assistance in laparoscopic cholecystectomy (LCE), cholecystostomy in patients at risk group are not enough to calculate DARIS.

The diversity-adjusted required information size (DARIS) to establish differences in bile duct injury (Table 1) when comparing LCE and small-incision cholecystectomy requires about 20,000 participants (13 % achieved), when comparing between early and delayed LCE in acute cholecystitis – about 78,000 participants, while in meta-analysis less than 1 % DARIS.

The diversity-adjusted required information size to establish differences in the frequency of significant severe complications of surgical treatment of cholelithiasis is presented in nine studies and only in one meta-analysis (comparison of laparoscopic and small-incision cholecystectomy) it reaches 81 % of the required information size, determined taking with low-bias risk heterogeneity-adjusted information size (LBHIS) taken into account. In other studies, DARIS varies from 11,000 to 281,000, and in Cochrane reviews, only less than 1 % and up to 5 % of the DARIS was accrued (Table 2).

The proportion of participants in whom the laparoscopic cholecystectomy had to be converted to open cholecystectomy is considered in four meta-analyses and in one of them a fifth part of the required 2225 samples was achieved. According to the other meta-analysis [17, 21, 23], the diversity-adjusted required information size varies from 13,000 to 100,000, which is from less than 1 % and up to 2 % of the required sample size (Table 3).

Ten calculations of the required information size for assessment of mortality after cholecystectomy were presented in eight meta-analyses. The DARIS varies from 352,000 to 1,363,732 and, based on the proportion of participants, only 0.03–0.47 % of the diversity-adjusted required information size was reached (Table 4).

Differences in the duration of operations can be considered definite when comparing between a miniport laparoscopic cholecystectomy and standard port laparoscopic cholecystectomy, abdominal wall lift versus laparoscopic cholecystectomy and low pressure pneumoperitoneum. Further RCTs are needed to establish or refute differences in the duration of interventions for single-port laparoscopic cholecystectomy and four-ports laparoscopic cholecystectomy, as well as early and delayed operations for acute cholecystitis. In these meta-analyses the estimated proportion

Table 1. Required sample size for bile duct injury

Таблица 1. Необходимый размер выборки по травме желчных протоков

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Keus F., et al. (2006, 2010*) [43, 47]	LCE / MCE <i>ЛХЭ / МХЭ</i>	19,964**	13
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Early LCE / Delayed LCE <i>Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ</i>	77,854	0.56

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; MCE – mini-access cholecystectomy; * – published after a Cochrane review [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size).

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; МХЭ – холецистэктомия из мини-доступа; * – опубликовано после проведения Кокрейновского обзора [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size, размер информации с поправкой на неоднородность с низким риском смещения).

Table 2. Required sample size by the number of complications**Таблица 2.** Необходимый размер выборки по количеству осложнений

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Keus F., et al. (2006, 2010*) [43, 47*]	LCE / MCE (calculation of LBHIS**) <i>ЛХЭ / МХЭ (расчет LBHIS**)</i>	3142**	81 %
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Early LCE / Delayed LCE <i>Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ</i>	13,493	3.25
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Miniport LCE / Standard four-port LCE <i>Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	52,796	0.87
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	LCE with mini pneumoperitoneum / Normal intra-abdominal pressure during LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Обычное внутрибрюшное давление при ЛХЭ</i>	281,294	0.14
	LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	58,231	0.59
	LCE with drainage / LCE without drainage <i>ЛХЭ с дренированием / ЛХЭ без дренирования</i>	175,965	0.63
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Single-port LCE / Standard four-port LCE <i>Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырепортовая ЛХЭ</i>	234,831	0.27
Loizides S., et al. (2014) [16]	LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia <i>ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран</i>	185.703	0.29
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE) <i>Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ)</i>	11,338	4.79
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE <i>Инстиляция анестетика в начале ЛХЭ / Инстиляция анестетика в конце ЛХЭ</i>	34,685	0.32
Rutherford D., et al. (2021) [15]	LCE with intraperitoneal instillation of anesthetic / LCE without intraperitoneal instillation <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстиляцией анестетика / ЛХЭ без интраперитонеальной инстиляции</i>	50,949	1.9

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; MCE – mini-access cholecystectomy; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; * – published after a Cochrane review [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size).

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; МХЭ – холецистэктомия из мини-доступа; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * – опубликовано после проведения Кокрейновского обзора [47]; ** – LBHIS (low-bias risk heterogeneity-adjusted information size, размер информации с поправкой на неоднородность с низким риском смещения).

of the required information sample size ranges from 21 to 76 % (Table 5). At the same time, the Z-curve's monitoring shows that achieving 100 % DARIS will most likely not change the available meta-analysis result about the longer duration of single-port laparoscopic cholecystectomy and the

four-ports LCE. But the final conclusions about the differences in duration between early and delayed LCE in acute cholecystitis and LCE with low pressure pneumoperitoneum and standard-pressure pneumoperitoneum LCE are not yet clear and additional RCTs are highly desirable.

Table 3. The required sample size to study the conversion rate**Таблица 3.** Необходимый размер выборки для изучения частоты конверсии

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		n	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Early LCE / Delayed LCE <i>Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ</i>	2225	21.9
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Miniport LCE / Standard four-port LCE <i>Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	36,124	1.85
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	100,279	0.55
	LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	13,493	0.43
	LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	22,911	2.01
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Single-port LCE / Standard four-port LCE <i>Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	40,918	1.42

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Table 4. Required sample size for assessing mortality after cholecystectomy**Таблица 4.** Необходимый размер выборки по оценке летальности после холецистэктомии

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		n	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Miniport LCE / Standard four-port LCE <i>Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	352,564	0.12
Gurusamy K.S., et al. (2013) [17]	Single-port LCE / Standard four-port LCE <i>Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	352,564	0.18
Vaughan J., et al. (2013) [24]	LCE with day stay / LCE with stay in the “day + night” mode <i>ЛХЭ с дневным пребыванием / ЛХЭ с пребыванием в режиме «день + ночь»</i>	352,564	0.14
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	352,564	0.12
	LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	352,564	0.12
	LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	352,564	0.11

Table 4 continued. Required sample size for assessing mortality after cholecystectomy**Продолжение таблицы 4.** Необходимый размер выборки по оценке летальности после холецистэктомии

Gurusamy K.S., et al. (2013) [20]	LCE with drainage / LCE without drainage <i>ЛХЭ с дренированием / ЛХЭ без дренирования</i>	352,564	0.47
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE <i>Инстиляция анестетика в начале ЛХЭ / Инстиляция анестетика в конце ЛХЭ</i>	352,564	0.03
Loizides S., et al. (2014) [16]	LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia <i>ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезбоживания ран</i>	352,564	0.15
Rutherford D., et al. (2021) [15]	LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстиляции</i>	1,363 732	0.03

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.**Примечание:** ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.**Table 5.** Required sample size by operation duration**Таблица 5.** Необходимый размер выборки по длительности операций

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Miniport LCE / Standard four-port LCE <i>Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	189	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [21]	LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	37	100
	LCE with minipneumoperitoneum and lifting / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом и лифтингом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	505	21.18
	LCE with lifting technologies / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с лифтинговыми технологиями / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	304	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [26]	Early LCE / Delayed LCE <i>Ранняя ЛХЭ / Отсроченная ЛХЭ</i>	1107	44.1
Gurusamy K.S., et al. (2014) [17]	Single-port LCE / Standard four-port LCE <i>Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	1124	76

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.**Примечание:** ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

In regard to the severity of pain syndrome in the first 4–8 hours after LCE and the need for intraperitoneal instillation and local anesthesia of wounds, the new published RCTs will unlikely to change the conclusions of meta-analyses (the required information size in the meta-analysis was achieved). But on

the issues of time for applying these procedures, at the beginning or at the end of LCE, as well as on options for anesthesia after surgery, additional studies can be conducted, since in meta-analyses from 5 to 95 % of the DARIS was achieved in 1344 and 445 observations respectively (Table 6). At the same

Table 6. Required sample size by severity of pain syndrome (4–8 hours after surgery)**Таблица 6.** Необходимый размер выборки по выраженности болевого синдрома (4–8 часов после операции)

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Vaughan J., et al. (2013) [24]	LCE with day stay / LCE with stay in the “day + night” mode <i>ЛХЭ с дневным пребыванием / ЛХЭ с пребыванием в режиме «день + ночь»</i>	359	54.3
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE <i>Инстилляція анестетика в начале ЛХЭ / Инстилляція анестетика в конце ЛХЭ</i>	563	14.9
	Instillation of anesthetic (aerosol) / Instillation of anesthetic (solution) <i>Инстилляція анестетика (аэрозоль) / Инстилляція анестетика (раствор)</i>	17,109	0.58
Loizides S., et al. (2014) [16]	LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia <i>ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран</i>	789	100
	Local anesthesia before incision (LCE) / At the end of the operation (LCE) <i>Местное обезболивание до разреза (ЛХЭ) / В конце операции (ЛХЭ)</i>	1344	5.65
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE) <i>Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ)</i>	2050	48.7
	Pain relief with opioids (after LCE) / Control group without opioids (after LCE) <i>Обезболивание опиоидами (после ЛХЭ) / Группа контроля без опиоидов (после ЛХЭ)</i>	445	95.5
Rutherford D., et al. (2021) [15]	LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляцией</i>	1095	100

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.**Примечание:** ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

time, the Z-curve shows a low probability of changing the conclusions of the current meta-analyses on the validity of the use of NSAIDs and opioid analgesics (comparisons were made with placebo) in the early postoperative period after LCE and the need for RCTs to establish the best time for wound anesthesia (at the beginning or at the end of LCE).

There were also differences in the severity of pain syndrome in the period of 9–24 hours after LCE. The advantages of local anesthesia of wounds and instillation of painkillers during LCE can be considered justified; DARIS was achieved by 100 %. However, the most appropriate time for these manipulations, the form of the anesthetic (aerosol or solution) and the features of anesthesia after LCE

require clarification (Table 7). An additional trial sequential analysis allows us to justify the importance of RCTs aimed at determining the best time for additional intraoperative anesthesia of wounds during LCE and the absence of the need for subsequent comparative studies of NSAIDs and opioid analgesics with placebo drugs in these hours of the postoperative period.

Comparative evaluation of the duration of inpatient treatment can be considered justified, based on the results of four meta-analyses, when comparing the four-ports laparoscopic cholecystectomy with other minimally invasive variants of this operation. The evaluation of the differences between LCE with additional local anesthesia of wounds and without it

Table 7. Required sample size by severity of pain syndrome (9–24 hours after surgery)**Таблица 7.** Необходимый размер выборки по выраженности болевого синдрома (9–24 часа после операции)

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		<i>n</i>	%
Gurusamy K.S., et al. (2014) [13]	Instillation of anesthetic at the beginning of LCE / Instillation of anesthetic at the end of LCE <i>Инстилляционная анестетика в начале ЛХЭ / Инстилляционная анестетика в конце ЛХЭ</i>	612	13.7
	Instillation of anesthetic (aerosol) / Instillation of anesthetic (solution) <i>Инстилляционная анестетика (аэрозоль) / Инстилляционная анестетика (раствор)</i>	9847	1.02
Loizides S., et al. (2014) [16]	LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia <i>ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран</i>	168	100
Gurusamy K.S., et al. (2014) [12]	Pain relief with NSAIDs (after LCE) / Control group without NSAIDs (after LCE) <i>Обезболивание НПВС (после ЛХЭ) / Группа контроля без НПВС (после ЛХЭ)</i>	1525	46.3
	Pain relief with opioids (after LCE) / Control group without opioids (after LCE) <i>Обезболивание опиоидами (после ЛХЭ) / Группа контроля без опиоидов (после ЛХЭ)</i>	392	92.6
Rutherford D., et al. (2021) [15]	LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляцией</i>	2920	100

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy.**Примечание:** ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

requires completion. The required sample size is 931 patients, 35 % of the DARIS has been reached in the meta-analysis (Table 8).

Discussion

Surgical treatment of symptomatic cholecystolithiasis according to international recommendations and guidelines currently has no alternative. Despite the progress in surgical and anesthesiological technologies, the development of the era of laparoscopic surgery of the gastrointestinal tract and its modifications (single-port surgery and transluminal interventions), surgeons reaching learning curve, the frequency of intra- and postoperative complications remain at the same level and have no tendency to decrease. According to one of the latest foreign studies obtained after studying the results of treatment of 1,102,071 patients, the average incidence of serious complications remains at about 7 % without a tendency to decrease over 9 years [49].

Further improvement of the results of treatment of a certain nosological form begins with an analysis

of existing techniques in terms of their safety, efficacy, and effectiveness. However, outside rigorous methodology studies it is impossible to determine which part of unfavorable outcomes and unsatisfactory results is based not on the methodology itself or its aspect or on the human and technical error. Randomized studies minimize the risk of major systematic errors in each individual work, and the methodology of systematic review and meta-analysis allows us to summarize the world experience as a whole qualitatively and quantitatively. Thus, evidence-based medicine allows not only to draw reasonable conclusions based on the total results of already completed studies, but also on the basis of the currently available evidence base, to determine promising future research and “empty results” scientific search.

Since 2010, the studies of Cochrane expert groups on the topic of gallstone disease have presented the results of Trial Sequential Analysis (TSA), which allows to establish the required sample size or Diversity-Adjusted Required Information Size (DARIS), according to which it is possible to make

Table 8. Required sample size by duration of inpatient treatment**Таблица 8.** Необходимый размер выборки по длительности стационарного лечения

Cochrane Research Group (year) <i>Исследовательская группа Кокрейна (год)</i>	Subjects of systematic review and meta-analysis <i>Тематика систематического обзора и метаанализа</i>	DARIS	
		n	%
Gurusamy K.S., et al. (2013) [23]	Miniport LCE / Standard four-port LCE <i>Мини-портовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	20	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [17]	Single-port LCE / Standard four-port LCE <i>Однопортовая ЛХЭ / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	222	100
Gurusamy K.S., et al. (2013) [14]	LCE with minipneumoperitoneum / Standard four-port LCE <i>ЛХЭ с мини-пневмоперитонеумом / Стандартная четырехпортовая ЛХЭ</i>	183	100
Gurusamy K.S., et al. (2014)* [48]	LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation (DARIS calculation with a difference of 1 bed day) <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляци (расчет DARIS с разницей 1 койко-день)</i>	107	100
Loizides S., et al. (2014) [16]	LCE with local anesthesia for wounds / LCE without local wound anesthesia <i>ЛХЭ с местным обезболиванием ран / ЛХЭ без местного обезболивания ран</i>	931	35.1
Rutherford D., et al. (2021)* [15]	LCE with intraperitoneal instillation / LCE without intraperitoneal instillation (DARIS calculation with a difference of 0.5 bed-day) <i>ЛХЭ с интраперитонеальной инстилляцией / ЛХЭ без интраперитонеальной инстилляци (расчет DARIS с разницей 0,5 койко-дня)</i>	775	100

Note: LCE – laparoscopic cholecystectomy; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; * – current and previous versions of the Cochrane review meta-analysis with different DARIS calculation parameters [14, 48].

Примечание: ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * – актуальная и предшествующая версии метаанализа Кокрейновского обзора с различными параметрами расчета DARIS [14, 48].

conclusions about differences without risk a random error. In the specialized literature on the importance of TSA for checking results J. Brok et al. (2009) noted that the conclusions of the final meta-analyses may be inconclusive and are at risk of random error due to repetitive testing of accumulating data [9]. TSA avoids type I and type II errors, even with a small number of primary studies selected for meta-analysis, by calculating the required number of participants and Z-curve monitoring on benefit, harm, or futility boundary plots.

Conclusion

Analytical work on the study of the Diversity-Adjusted Required Information Size (DARIS) presented in Cochrane meta-analyses in the study of gallstone disease and acute cholecystitis allows us to assume the high accuracy of the tool discussed in this article in planning potential studies and to state

the existing multidirectional trends that need to be taken into account in the future.

In the context of bile duct injury between early and delayed LCE, the number of complications between early and delayed LCE, small-incision cholecystectomy and LCE, single-port and standard four-ports LCE and methods of low pressure laparoscopy the required size of the meta-analysis information is unlikely to be achieved – in the current versions of the Cochrane library DARIS is less than 1 %. The same applies to mortality, the probability of developing serious complications and the conversion rate of various minimally invasive procedures, as the required sample sizes (hundreds of thousands of observations) are difficult to achieve – current range from 0.03 to 21.9 %.

On the contrary, the achieved values from the estimated DARIS in establishing the differences in duration between the minimally invasive surgery options (21.2–76 %), in some issues of pain management in the immediate postoperative period

(43.6–92.6 %) and additional intraoperative anesthesia (13.7–14.9 %) and Z-curve give hope for their achievement in the foreseeable future.

There is little prospect of continuing evidence-based studies to determine the need for intraperitoneal

anesthetic instillation, differences in the duration hospitalization after various minimally invasive surgeries, since new information is unlikely to change the conclusions of meta-analyses (the required information size has been achieved by 100 %).

References / Литература

1. Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2021 год. М., 2022. [Revishvili A.Sh., Olovyanny V.E., Sazhin V.P., Kuznetsov A.V., Shelina N.V., Ovecnkin A.I. Surgical care in the Russian Federation. *Information and analytical collection for 2021*. Moscow, 2022. (In Russ.)].
2. Nechay T., Titkova S., Tyagunov A., Anurov M., Sazhin A. Modified enhanced recovery after surgery protocol in patients with acute cholecystitis: Efficacy, safety and feasibility. Multicenter randomized control study. *Updates Surg.* 2021;73(4):1407–17. DOI: 10.1007/s13304-021-01031-5
3. Омельяновский В.В. Методические рекомендации по проведению метаанализа. М., 2017. [Omel'yanovskii V.V. Guidelines for conducting meta-analysis. Moscow, 2017. (In Russ.)].
4. Белов Ю.В., Салагаев Г.И., Лысенко А.В., Леднев П.В. Метаанализ в медицине. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;3:4–15. [Belov Yu.V., Salagaev G.I., Lysenko A.V., Lednev P.V. Meta-analysis in medical practice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;3:4–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia201834-15
5. Реброва О.Ю., Федеева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;3(25):14–9. [Rebrova O.Yu., Fedieeva V.K. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: The Russian-language version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2016;3(25):14–9. (In Russ.)].
6. Grant M.J., Booth A.A. Typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J.* 2009;26(2):91–108. DOI: 10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
7. Раицкая Л.К., Тихонова Е.В. Обзор как перспективный вид научной публикации, его типы и характеристики. *Научный редактор и издатель*. 2019;4(3–4):131–9. [Raitskaya L.K., Tikhonova E.V. Review as a promising type of scholarly publication, its types and characteristics. *Nauchnyi Redaktor i Izdatel' = Science Editor and Publisher*. 2019;4(3–4):131–9. (In Russ.)].
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 28, 2019, №. 103n "On approval of the procedure and timing for the development of clinical recommendations, their revision, the standard form of clinical recommendations and the requirements for their structure, composition and scientific validity of information included in clinical recommendations". (In Russ.)]. URL: <http://base.garant.ru/72240714/#ixzz68LOaBXde>
9. Brok J., Thorlund K., Wetterslev J., Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive – Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):287–98. DOI: 10.1093/ije/dyn188
10. Варганова Д.Л., Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов: отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества. *Семеновский вестник*. 2019;10(4):31–9. [Varganova D.L., Pavlov C.S., Svistunov A.A. Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(4):31–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39
11. Gurusamy K.S., Giljaca V., Takwoingi Y., Higgie D., Poropat G., Stimac D., et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD010339. DOI: 10.1002/14651858.CD010339.pub2
12. Gurusamy K.S., Vaughan J., Toon C.D., Davidson B.R. Pharmacological interventions for prevention or treatment of postoperative pain in people undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD008261. DOI: 10.1002/14651858.CD008261.pub2
13. Gurusamy K.S., Nagendran M., Toon C.D., Guerrini G.P., Zinnuroglu M., Davidson B.R. Methods of intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009060. DOI: 10.1002/14651858.CD009060.pub2
14. Gurusamy K.S., Vaughan J., Davidson B.R. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD006930. DOI: 10.1002/14651858.CD006930.pub3
15. Rutherford D., Massie E.M., Worsley C., Wilson M.S.J. Intraperitoneal local anaesthetic instillation versus no intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD007337. DOI: 10.1002/14651858.CD007337.pub4
16. Loizides S., Gurusamy K.S., Nagendran M., Rossi M., Guerrini G.P., Davidson B.R. Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD007049. DOI: 10.1002/14651858.CD007049.pub2
17. Gurusamy K.S., Vaughan J., Rossi M., Davidson B.R. Fewer-than-four ports versus four ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD007109. DOI: 10.1002/14651858.CD007109.pub2
18. Vaughan J., Nagendran M., Cooper J., Davidson B.R., Gurusamy K.S. Anaesthetic regimens for day-procedure laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD009784. DOI: 10.1002/14651858.CD009784.pub2
19. Dasari B.V.M., Tan C.J., Gurusamy K.S., Martin D.J., Kirk G., McKie L., et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;2013(12):CD003327. DOI: 10.1002/14651858.CD003327.pub4
20. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. Routine abdominal drainage versus no abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD006004. DOI: 10.1002/14651858.CD006004.pub4

21. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. Abdominal lift for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006574. DOI: 10.1002/14651858.CD006574.pub4
22. Gurusamy K.S., Rossi M., Davidson B.R. Percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD007088. DOI: 10.1002/14651858.CD007088.pub2
23. Gurusamy K.S., Vaughan J., Ramamoorthy R., Fusai G., Davidson B.R. Miniports versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006804. DOI: 10.1002/14651858.CD006804.pub3
24. Vaughan J., Gurusamy K.S., Davidson B.R. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD006798. DOI: 10.1002/14651858.CD006798.pub4
25. Gurusamy K.S., Koti R., Fusai G., Davidson B.R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD007196. DOI: 10.1002/14651858.CD007196.pub3
26. Gurusamy K.S., Davidson C., Gluud C., Davidson B.R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005440. DOI: 10.1002/14651858.CD005440.pub3
27. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005641. DOI: 10.1002/14651858.CD005641.pub3
28. Gurusamy K.S., Koti R., Davidson B.R. T-tube drainage versus primary closure after open common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005640. DOI: 10.1002/14651858.CD005640.pub3
29. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lin H., Xie X., et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9):CD005444. DOI: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
30. Gurusamy K.S., Samraj K., Fusai G., Davidson B.R. Robot assistant versus human or another robot assistant in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9):CD006578. DOI: 10.1002/14651858.CD006578.pub3
31. Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009779. DOI: 10.1002/14651858.CD009779.pub2
32. Gurusamy K.S., Sahay S., Davidson B.R. Three dimensional versus two dimensional imaging for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD006882. DOI: 10.1002/14651858.CD006882.pub2
33. Sanabria A., Dominguez L.C., Valdivieso E., Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD005265. DOI: 10.1002/14651858.CD005265.pub2
34. Gurusamy K.S., Bong J.J., Fusai G., Davidson B.R. Methods of cystic duct occlusion during laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006807. DOI: 10.1002/14651858.CD006807.pub2
35. Brand M., Bizo D., O'Farrell P.J.R. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007345. DOI: 10.1002/14651858.CD007345.pub2
36. Gurusamy K.S., Junnarkar S., Farouk M., Davidson B.R. Cholecystectomy for suspected gallbladder dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD007086. DOI: 10.1002/14651858.CD007086.pub2
37. Gurusamy K.S., Abu-Amara M., Farouk M., Davidson B.R. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2009;2009(1):CD007052. DOI: 10.1002/14651858.CD007052.pub2
38. McAlister V., Davenport E., Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(4):CD006233. DOI: 10.1002/14651858.CD006233.pub2
39. Gurusamy K.S., Samraj K. Routine abdominal drainage for uncomplicated open cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(2):CD006003. DOI: 10.1002/14651858.CD006003.pub2
40. Gurusamy K.S., Samraj K. Cholecystectomy for patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD006230. DOI: 10.1002/14651858.CD006230.pub2
41. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., Laarhoven C.J.H.M. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2006;2006(4):CD004788. DOI: 10.1002/14651858.CD004788.pub2
42. Weinberg B., Shindy W., Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD004890. DOI: 10.1002/14651858.CD004890.pub2
43. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., van Laarhoven C.H.J.M. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006229. DOI: 10.1002/14651858.CD006229
44. Keus F., de Jong J., Gooszen H.G., van Laarhoven C.J.H.M. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006231. DOI: 10.1002/14651858.CD006231
45. Vettoretto N., Arezzo A., Famiglietti F., Cirocchi R., Moja L., Morino M. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy in people undergoing laparoscopic cholecystectomy for stones in the gallbladder and bile duct. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD010507. DOI: 10.1002/14651858.CD010507.pub2
46. Панин С.И., Нечай Т.В., Сажин А.В., Пузикова А.В., Линченко Д.В., Чечин Е.Р. Доказательная медицина желчнокаменной болезни в сфере создания отечественных клинических рекомендаций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;(7):85–93. [Panin S.I., Nechay T.V., Sazhin A.V., Puzikova A.V., Linchenko D.V., Chechin E.R. Evidence-based medicine of gallstone disease regarding development of national clinical guidelines. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2022;(7):85–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202207185
47. Keus F., Wetterslev J., Gluud C., Gooszen H.G., van Laarhoven C.J. Trial sequential analyses of meta-analyses of complications in laparoscopic vs. small-incision cholecystectomy: more randomized patients are needed. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(3):246–56. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.023
48. Gurusamy K.S., Nagendran M., Guerrini G.P., Toon C.D., Zinnuroglu M., Davidson B.R. Intra-peritoneal local anaesthetic instillation versus no intra-peritoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD007337. DOI: 10.1002/14651858.CD007337.pub3
49. Murphy M.M., Ng S.C., Simons J.P., Csikesz N.G., Shah S.A., Tseng J.F. Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: Surgeon, hospital, or patient? *J Am Coll Surg.* 2010;211(1):73–80. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.050

Information about the authors

Stanislav I. Panin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University.

Contact information: Panin-74@yandex.ru;
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Taras V. Nechay — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tnechay@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>

Alexander V. Sazhin — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sazhin-av@yandex.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Alla V. Puzikova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University.

Contact information: AllaSavitskaya@yandex.ru;
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Сведения об авторах

Панин Станислав Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Panin-74@yandex.ru;
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Нечай Тарас Вячеславович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tnechay@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-5282>

Сажин Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sazhin-av@yandex.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6188-6093>

Пузикова Алла Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: AllaSavitskaya@yandex.ru;
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Submitted: 10.03.2023 Accepted: 30.06.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 10.03.2023 Принята: 30.06.2023 Опубликовано: 30.10.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Пандемия COVID-19 и СРК. Результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Колофорт® в условиях реальной клинической практики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (ВЕСНА)

В.Т. Ивашкин¹, Р.А. Абдулхаков², И.Г. Бакулин³, С.В. Зайцев⁴, В.И. Лучина⁵,
С.Н. Мехтиев⁶, С.Г. Пешехонов⁷, Е.А. Полуэктова¹, Т.И. Семенова⁸,
С.Н. Серикова⁹, Г.Н. Тарасова¹⁰, Е.А. Труш^{1,*}, Ю.П. Успенский¹¹, И.Б. Хлынов¹²,
В.В. Цуканов¹³, Н.П. Чернущ^{1,14}

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

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

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

⁴ ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

⁵ БУЗ ВО «Вологодская городская больница № 1», Вологда, Российская Федерация

⁶ ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ООО «Лечебно-диагностический центр “Здоровье”», Великий Новгород, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», Псков, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹³ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр” СО РАН», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 4» департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 3, поликлиника № 2, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Колофорт® у амбулаторных пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Наблюдательная неинтервенционная программа проводилась у пациентов с обострением симптомов СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В исследовании приняла участие 141 пациент. В окончательный анализ эффективности были включены данные 127 участников исследования. Все пациенты предъявляли жалобы на усиление/появление гастроинтестинальных симптомов, появившихся в течение 1–6 месяцев после перенесенной инфекции (у всех пациентов в анамнезе была перенесенная инфекция COVID-19). Для оценки наличия и выраженности симптомов заболевания применялся опросник «7 × 7» до начала лечения и через 3 месяца после начала лечения.

Результаты. На этапе включения в программу средний суммарный балл по опроснику «7 × 7» составил 17,36, что соответствовало умеренно выраженному расстройству. За период лечения средний суммарный балл снизился до 6,14, что соответствовало пограничному расстройству. Кроме того, значимое улучшение наблюдалось по каждому симптому в отдельности. Через 3 месяца терапии врачи оценивали общее впечатление от проводимого лечения по 5-балльной шкале Ликерта от «очень эффективно» до «неэффективно». Средний балл составил 4,24. Кроме того, серьезных нежелательных явлений во время приема препарата выявлено не было.

Заключение. В условиях реальной клинической практики препарат Колофорт® продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с СРК после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, постковидный синдром, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта

Финансирование: на проведение наблюдательной программы был получен грант от компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Зайцев С.В., Лучина В.И., Мехтиев С.Н., Пешехонов С.Г., Полуэктова Е.А., Семенова Т.И., Серикова С.Н., Тарасова Г.Н., Труш Е.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Чернущ Н.П. Пандемия COVID-19 и СРК. Результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Колофорт® в условиях реальной клинической практики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (ВЕСНА). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):41–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-41-53>

COVID-19 Pandemic and IBS. Results of the All-Russian Observational Non-interventional Program to Study the Effectiveness of the Drug Kolofort® in Real Clinical Practice in Patients with Irritable Bowel Syndrome After a New Coronavirus Infection (VESNA)

Vladimir T. Ivashkin¹, Rustam A. Abdulkhakov², Igor G. Bakulin³, Sergey V. Zaitsev⁴, Veronika I. Luchina⁵, Sabir N. Mekhtiyev⁶, Sergey G. Peshekhonov⁷, Elena A. Poluektova¹, Tatyana I. Semenova⁸, Svetlana N. Serikova⁹, Galina N. Tarasova¹⁰, Elizaveta A. Trush^{1,*}, Yury P. Uspenskiy¹¹, Igor B. Khlynov¹², Vladislav V. Tsukanov¹³, Natalia P. Chernush¹⁴

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

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital No. 1, Vologda, Russian Federation

⁶ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ Diagnostic and Treatment Centre "Zdorov'e", Veliky Novgorod, Russian Federation

⁸ City Hospital, Pskov, Russian Federation

⁹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹⁰ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹¹ Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹³ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁴ Consultative and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Health Department, Branch No. 3, Polyclinic No. 2, Moscow, Russian Federation

Aim: to study the effectiveness and safety of using the drug Kolofort® in outpatients with irritable bowel syndrome (IBS) after a new coronavirus infection.

Materials and methods. An observational non-interventional program was conducted in patients with exacerbation of IBS symptoms after a new coronavirus infection. One hundred forty-one patients took part in the study. The final efficacy analysis included data from 127 study participants. All patients complained of increased/appearing gastrointestinal symptoms that appeared within 1–6 months after the infection (all patients had a history of COVID-19 infection). To assess the presence and severity of symptoms of the disease, the "7 × 7" questionnaire was used before the start of treatment and three months after the start of treatment.

Results. At the stage of inclusion in the program, the average total score on the "7 × 7" questionnaire was 17.36, which corresponded to a moderately severe disorder. During the treatment period, the average total score decreased to 6.14, which corresponded to borderline disorder. In addition, significant improvement was observed for each

symptom separately. After three months of therapy, doctors rated the overall impression of the treatment on a 5-point Likert scale from “very effective” to “ineffective”. The average score was 4.24. In addition, no serious adverse events were identified while taking the drug.

Conclusion. In real clinical practice, the drug Kolofort® demonstrated high clinical efficacy in the treatment of patients with IBS after COVID-19 infection.

Keywords: irritable bowel syndrome, post-Covid syndrome, functional diseases of the gastrointestinal tract

Financing: a grant was received from the company “NPF Materia Medica Holding” to conduct the observational program.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G., Zaitsev S.V., Luchina V.I., Mekhtiyev S.N., Peshekhonov S.G., Poluektova E.A., Semenova T.I., Serikova S.N., Tarasova G.N., Trush E.A., Uspenskiy Y.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Chernus N.P. COVID-19 Pandemic and IBS. Results of the All-Russian Observational Non-interventional Program to Study the Effectiveness of the Drug Kolofort® in Real Clinical Practice in Patients with Irritable Bowel Syndrome After a New Coronavirus Infection (VESNA). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):41–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-41-53>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, опасна не только острым поражением респираторной системы, но и осложнениями со стороны различных органов и систем в постинфекционном периоде [1–3]. Это клиническое состояние, известное как «long COVID» или «постковидный синдром», характеризуется сохранением остаточных или появлением новых симптомов после инфекции SARS-CoV-2, включая легочную недостаточность, неврологические и психические расстройства [4, 5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что в течение года после перенесенной инфекции COVID-19 около 60 % пациентов имеют как минимум один постковидный симптом [6].

Получены доказательства того, что кишечник служит органом-мишенью вируса SARS-CoV-2. Экспрессирующиеся в эпителиоцитах рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) используются вирусом для внедрения в организм хозяина. Кроме того, вирусная РНК способна сохраняться в образцах кала даже после того, как пробы из носоглотки становятся отрицательными. Вероятно, эти факторы обуславливают высокую распространенность «постковидных» гастроинтестинальных симптомов, таких как диарея, тошнота, абдоминальная боль [7, 8]. По данным систематического обзора, такие симптомы наблюдаются примерно у одной пятой пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [9, 10].

Гастроинтестинальные симптомы могут быть проявлением функциональных заболеваний ЖКТ (ФЗ ЖКТ), манифестировавших после вирусной инфекции [11]. Кроме того, инфекция COVID-19 часто связана с усилением тяжести ранее существовавших симптомов ФЗ ЖКТ [12]. Возможно, это связано с нейротропным действием вируса, обусловленным его способностью использовать трансинаптический механизм распространения [13], приводящий к повреждению нейронов [14].

Поражение ЦНС может быть значимым патологическим механизмом в обострении сопутствующих соматических заболеваний. Установлено также непосредственное воздействие вируса на психическое и неврологическое состояние пациентов [15]. Нарушения со стороны ЦНС могут проявляться как во время заболевания, так и после выздоровления. По данным литературы, в основе обострений СРК после перенесенного COVID-19 лежат психоэмоциональный стресс, усиливающий нарушение передачи сигнала по оси «головной мозг — кишечник», микровоспаление слизистой оболочки кишечника, изменение микробиоты кишечника, что приводит к нарушению иммунного ответа, а также высокий уровень тревожности у пациентов [16].

Исходя из множества патогенетических факторов формирования постинфекционного обострения СРК, вызванного SARS-CoV-2, целесообразно использовать мультитаргетную терапию [17], влияющую в том числе на стресс-связанные расстройства.

В качестве медикаментозной терапии СРК может быть рассмотрен препарат Колофорт®. Это оригинальный лекарственный препарат, разработанный и внедренный в практическую медицину в 2010 г. научно-производственной компанией «Материя Медика Холдинг» (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг») для лечения ФЗ ЖКТ. В состав препарата входят технологически обработанные антитела к белку S-100, фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гистамину, обладающие противовоспалительным, спазмолитическим и анксиолитическим эффектами и воздействующие на механизмы патогенеза СРК [18].

Высокая эффективность и безопасность препарата Колофорт® в отношении лечения СРК, функциональной диспепсии (ФД), а также сочетания СРК и ФД, была показана в многочисленных клинических исследованиях с участием более 14 000 пациентов [19–21].

Важно отметить, что были получены оптимистичные результаты эффективности препарата Колофорт® в инициативных исследованиях, изучавших влияние препарата на лечение

пациентов с ФЗ ЖКТ после перенесенной инфекции COVID-19. Установлено не только значимое снижение выраженности симптомов заболеваний, но также улучшение психоэмоционального статуса пациентов с СРК [22, 23].

Вместе с тем особенности течения СРК у пациентов, переболевших COVID-19, обуславливают необходимость получения дополнительных данных в этой популяции, что послужило основанием для проведения Всероссийской наблюдательной программы ВЕСНА.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Разработана наблюдательная неинтервенционная проспективная программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Колофорт® у пациентов с обострением симптомов СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Наблюдательная программа ВЕСНА получила одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Программа проводилась в 14 исследовательских центрах в 11 городах России.

Предметом изучения послужили данные совершеннолетних пациентов с ранее установленным диагнозом различных вариантов СРК по данным медицинской документации, у которых после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось обострение симптомов СРК. Пациенты наблюдались у гастроэнтерологов в период с 20 марта по 10 сентября 2022 г. и получали препарат Колофорт® в течение 12 недель по 2 таблетки 2 раза в день в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. В соответствии с программой исследования все пациенты имели подтвержденный диагноз COVID-19, зафиксированный в медицинской документации (положительная ПЦР или положительный тест на антитела IgG/IgM к SARS-CoV-2).

Дизайн исследования не подразумевал дополнительных методов лабораторного или инструментального обследования для включения данных пациента в программу. Для оценки наличия и выраженности симптомов заболевания применялся опросник «7 × 7». Опросник «7 × 7» разработан сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ и рекомендован для применения гастроэнтерологами в рутинной практике для оценки наличия и выраженности семи основных симптомов СРК и функциональной диспепсии (ФД) за последние семь дней [24]. Пациенты заполняли опросник до начала терапии препаратом Колофорт® и через три месяца после окончания курса лечения. Тяжесть состояния пациента оценивалась

по сумме баллов и ранжировалась по категориям следующим образом: 0–1 — здоров, 2–6 — пограничное расстройство, 7–12 — легкое расстройство, 13–18 — умеренно выраженное расстройство, 19–24 — выраженное расстройство, 25 и более баллов — тяжелое расстройство.

В качестве первичной конечной точки при оценке эффективности было выбрано изменение суммарного балла опросника «7 × 7» через три месяца терапии препаратом Колофорт®.

Дополнительно оценивались:

— возникновение возможных осложнений инфекции COVID-19 за период наблюдения за пациентом;

— влияние препарата Колофорт® на уменьшение основных симптомов СРК: абдоминальной боли и нарушения частоты и формы стула;

— общее впечатление врача и пациента о препарате Колофорт®: оценка эффективности лечения по 5-балльной шкале Ликерта от «очень эффективно» (5 баллов) до «неэффективно» (1 балл).

Безопасность терапии оценивалась по наличию и характеру нежелательных явлений, их связи с приемом исследуемого препарата.

Методы статистического анализа

При статистическом анализе применялись методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде оценок среднего значения, стандартного отклонения, медианы, 1-го и 3-го квартилей, минимального и максимального значений. Категориальные переменные представлены в виде числа и доли пациентов в соответствующих категориях. Данные пациентов с отсутствующими значениями не включались в статистический анализ. Динамика в группах анализировалась с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследовании принял участие 141 пациент. В окончательный анализ эффективности были включены данные 127 участников исследования. Данные 14 из них не использовались для оценки эффективности проводимой терапии, так как были обнаружены отклонения от протокола, к которым относились потеря связи с респондентами, несоблюдение режима приема рекомендованного препарата и технические ошибки при заполнении документов.

В анализе безопасности учитывались данные всех участников исследования (141 чел.). Среди них 91 женщина (71,65 %) и 36 мужчин (28,35 %); средний возраст женщин составил $38,0 \pm 11,3$ года, мужчин — $39,0 \pm 9,7$ года. У всех пациентов в анамнезе была перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная положительным результатом теста ПЦР на COVID-19 или повышенного титра антител IgG/суммарных IgM и IgG к SARS CoV-2.

Пациенты обращались к врачу с жалобами на усиление/появление таких симптомов, как боль в животе, нарушение стула, вздутие живота, появившихся в течение 1–6 месяцев после перенесенной инфекции. В среднем период обращения к гастроэнтерологу составил 101,2 дня с дебюта коронавирусной инфекции. Под амбулаторным наблюдением по поводу инфекции COVID-19 находился 101 пациент, были госпитализированы 26 больных.

Поражение легких было диагностировано у 26 госпитализированных пациентов. Средний процент поражения легких составил 40 % ($41,0 \pm 21,4$ %). В отделении реанимации и интенсивной терапии находилось 5 больных, троим из них потребовалось проведение искусственной вентиляции легких.

Следует отметить, все случаи COVID-19 в исследовании приходились на период с августа 2021 по апрель 2022 г. По данным из открытых источников GISAID, в Российской Федерации в этот период преобладали дельта-вариант (штамм AY.122 и B.1.617.2) и стелс-омикрон (штамм BA.1 и BA.2). Заболевания 26 госпитализированных пациентов пришлось на период с октября 2021 по январь 2022 г., что соответствовало дельта-варианту SARS-CoV-2 (штамм AY.122) (по данным распространенности штаммов SARS-CoV-2 в Российской Федерации в период с августа 2021 по апрель 2022 г. <https://gisaid.org/hcov19-variants/>).

Осложнения после COVID-19 были отмечены в медицинской документации и зафиксированы у 39 пациентов (30,71 %), среди которых наиболее часто отмечались астения, головокружение, нарушение памяти, аутоиммунная крапивница. На момент включения в исследование все пациенты предъявляли такие жалобы, как абдоминальная боль, нарушения стула, метеоризм. У всех пациентов был диагностирован СРК на основании исключения органических заболеваний по результатам обследований, выполненных в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России (диагноз СРК устанавливается на основании жалоб пациентов, соответствующих Римским критериям IV, исключения органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги»).

Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 72 пациентов (56,7 %). Большинство пациентов имели одно сопутствующее заболевание ($n = 44$; 34,6 %). Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались у 35 пациентов (27,6 %), среди которых наиболее часто регистрировали гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и функциональную диспепсию. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, представленные дискинезией желчевыводящих путей, холестазом желчного пузыря, неалкогольной жировой болезнью печени, были зафиксированы в 14 случаях (11,0 %). Психические расстройства были ранее диагностированы у 14 пациентов (11,0 %), о чем свидетельствовали данные в медицинской

карте пациентов. Почти во всех случаях психические расстройства были представлены тревожным расстройством. Заболевания сердечно-сосудистой системы, включающие гипертоническую болезнь и нарушение ритма сердца, зарегистрированы у 14 пациентов (11,02 %).

Примерно 45 % пациентов ($n = 56$; 44,1 %) получали хотя бы один препарат для лечения сопутствующих заболеваний. Наиболее часто пациенты принимали ингибиторы протонной помпы (19 пациентов; 15 %), препараты для лечения артериальной гипертензии (11 пациентов; 8,7 %), антидепрессанты (7 пациентов; 5,51 %).

По категориям тяжести пациенты распределились следующим образом: 2 пациента (1,57 %) – «пограничное расстройство» (2–6 баллов), 17 пациентов (13,39 %) – «легкое расстройство» (7–12 баллов), 56 пациентов (44,09 %) – «умеренно выраженное расстройство» (13–18 баллов), 45 пациентов (35,43 %) – «выраженное расстройство» (19–24 баллов), 7 пациентов (5,51 %) – «тяжелое расстройство» (25 баллов и более).

Оценка эффективности

На этапе включения в программу средний суммарный балл по опроснику «7 × 7» составил 17,36, что соответствовало умеренно выраженному расстройству. За период лечения средний суммарный балл снизился до 6,14, что соответствовало пограничному расстройству (рис. 1).

Поскольку у пациентов с СРК достаточно часто встречаются симптомы функциональной диспепсии, то, помимо динамики симптомов СРК, дополнительно оценивалось влияние препарата на каждый из симптомов данного заболевания: боль в области желудка, чувство жжения в области желудка, чувство переполнения в области желудка, раннее насыщение. За три месяца лечения препаратом Колофорт® отмечалось значимое уменьшение выраженности всех анализируемых симптомов (рис. 2).

Следует отметить, за три месяца терапии интенсивность боли в животе уменьшилась с 4,43 до 1,45 балла (на 32,73 %), изменение частоты и консистенции стула стало менее выраженным, снизившись с 4,94 до 1,57 балла (на 32,78 %) по опроснику «7×7».

После 12 недель терапии препаратом Колофорт® распределение пациентов по категориям тяжести выглядело следующим образом: 20 пациентов (15,75 %) составили группу «здоров», 59 пациентов (46,46 %) – группу «пограничное расстройство», 33 пациента (25,98 %) – «легкое расстройство», 11 пациентов (8,66 %) – «умеренно выраженное расстройство», 3 пациента (2,36 %) – «выраженное расстройство» и 1 пациент (0,79 %) – «тяжелое расстройство» (табл.).

Через 3 месяца терапии врачи оценивали общее впечатление от проводимого лечения по 5-балльной шкале Ликерта (рис. 3) от «очень эффективно»

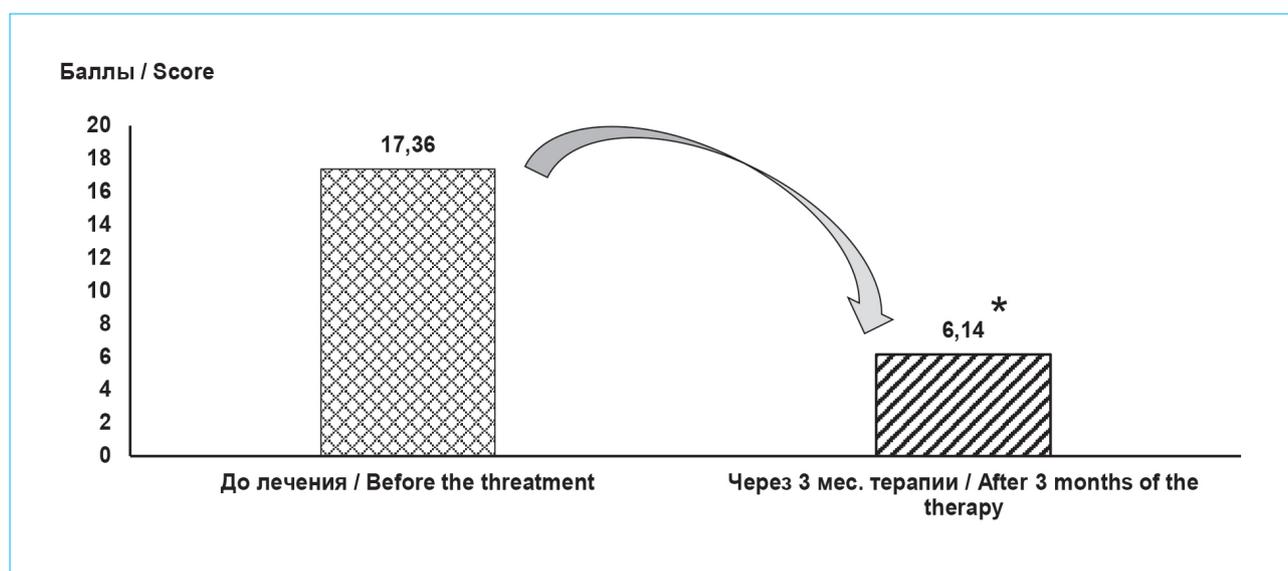


Рисунок 1. Динамика снижения баллов по шкале «7 × 7» (* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями)

Figure 1. Dynamics of decrease in scores on the “7 × 7” scale (* – $p < 0.05$ compared to initial values)

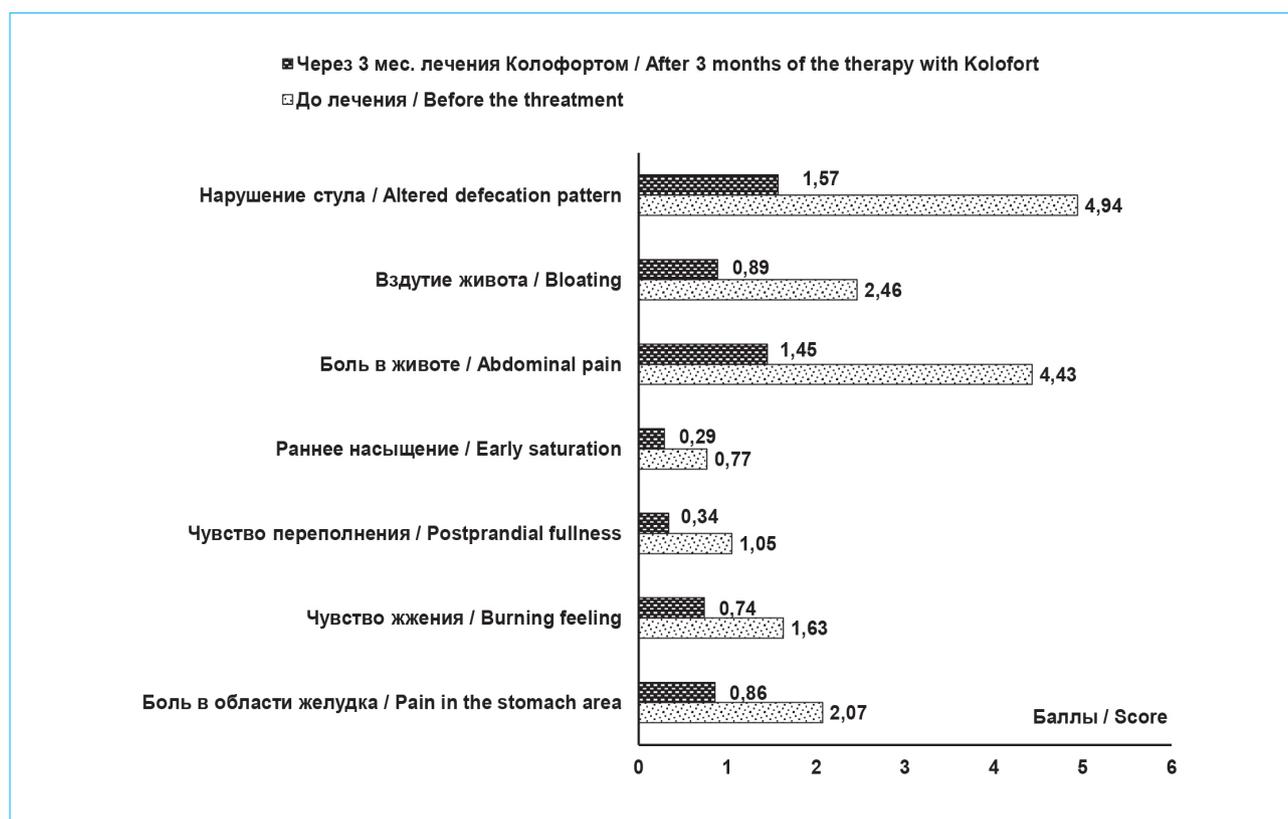


Рисунок 2. Динамика выраженности гастроинтестинальных симптомов по шкале «7 × 7»

Figure 2. Dynamics of the severity of gastrointestinal symptoms on the “7 × 7” scale

до «неэффективно». Согласно полученным данным, 64 врача оценили лечение препаратом Колофортом® как «очень эффективное» (5 баллов), 42 врача — как «эффективное» (4 балла), 13 врачей — как «умеренно эффективное» (3 балла), 3 врача — как «частично эффективное» (2 балла) и 5 врачей

сочли терапию неэффективной (1 балл). Средний балл составил 4,24.

В дальнейшем были изучены переменные, оказывающие влияние на результат снижения среднего суммарного балла по опроснику «7 × 7». В качестве возможных факторов рассматривались

Таблица. Распределение пациентов по категориям тяжести согласно данным опросника «7 × 7» через 3 месяца терапии препаратом Колофорт®

Table. Distribution of patients by severity categories according to the “7 × 7” questionnaire after three months of therapy with Kolofort®

Категория тяжести <i>Degree of severity</i>	До лечения, n (%) <i>Before treatment, n (%)</i>	Через 3 месяца лечения, n (%) <i>After 3 months of treatment, n (%)</i>
Здоров <i>Healthy</i>	0	20 (15,75 %)
Пограничное расстройство <i>Borderline disorder</i>	2 (1,57 %)	59 (46,46 %)
Легкое расстройство <i>Mild disorder</i>	17 (13,39 %)	33 (25,98 %)
Умеренно выраженное расстройство <i>Moderate disorder</i>	56 (44,09 %)	11 (8,66 %)
Выраженное расстройство <i>Significant disorder</i>	45 (35,43 %)	3 (2,36 %)
Тяжелое расстройство <i>Severe disorder</i>	7 (5,51 %)	1 (0,79 %)

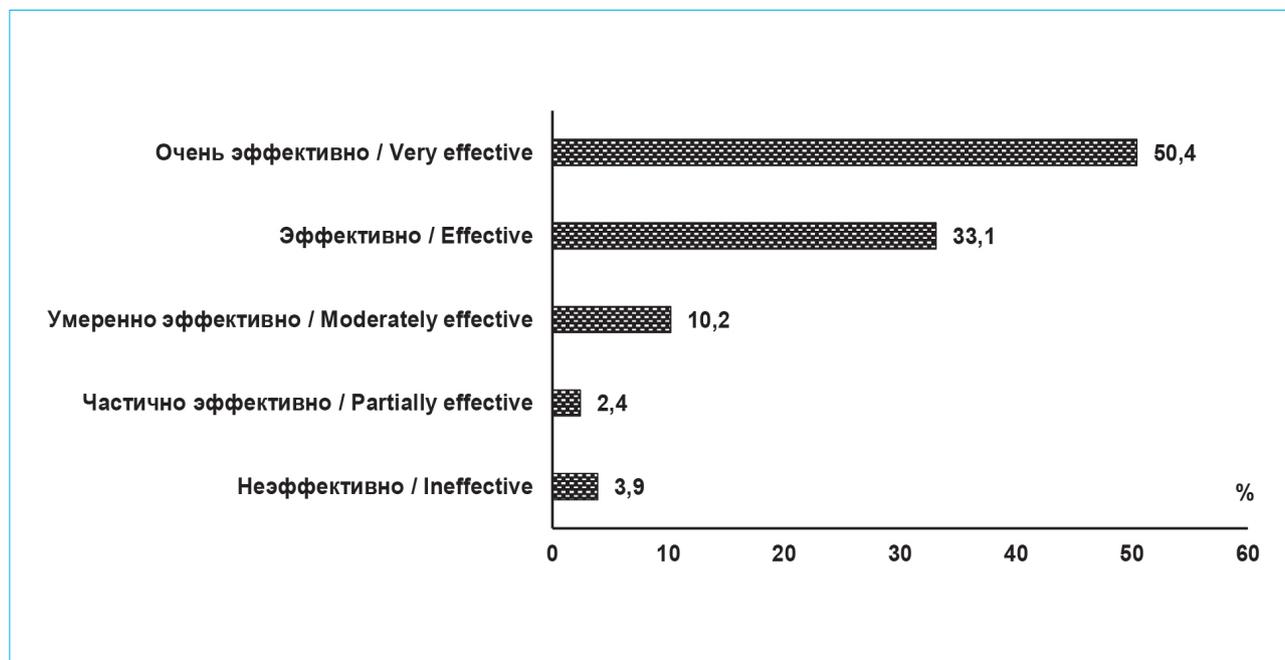


Рисунок 3. Распределение врачебных оценок результатов лечения (%)

Figure 3. Distribution of physician assessments of treatment results (%)

возраст, пол, длительность основного заболевания, факт осуществленной госпитализации и факт наличия постковидных осложнений. Дисперсионный анализ не выявил переменных, значимо влияющих на результат. Установлено, что вне зависимости от пола, возраста, длительности СРК, факта госпитализации и наличия постковидных осложнений препарат Колофорт® одинаково эффективно снижал общий суммарный балл по опроснику «7 × 7».

Оценка безопасности

За период наблюдения было зарегистрировано 7 нежелательных явлений (НЯ) у 5 пациентов (3,5 %); в соответствии с классификацией ВОЗ данные НЯ — «частые», т.е. более 1 случая на 100 пациентов, но менее 1 случая на 10 пациентов (более 1 %, но менее 10 %) [25].

С состоянием ЖКТ было связано 3 НЯ (2,1 % в структуре всех НЯ), среди которых были

зарегистрирован 1 случай сухости во рту (0,7 %), 2 случая тошноты (1,4 %). Был отмечен 1 случай назофарингита (0,7 % в структуре всех НЯ). У одного пациента трижды за время нахождения в наблюдательной программе возникала головная боль (0,7 % в структуре всех выявленных НЯ).

Среди вышеперечисленных нежелательных явлений 5 относятся к НЯ легкой степени тяжести (сухость во рту, назофарингит, 3 случая головной боли), и 2 НЯ средней степени тяжести (2 случая тошноты). Серьезных нежелательных явлений не было выявлено. Случаев отмены препарата Колофорте® не было отмечено. Ни в одном случае не было зафиксировано связи НЯ с приемом препарата.

Обсуждение

ВЕСНА — первая наблюдательная программа в Российской Федерации, позволяющая оценить эффективность монотерапии препарата Колофорте® в лечении пациентов с СРК, интенсивность симптомов которого существенно увеличилась на фоне перенесенной инфекции COVID-19.

Согласно литературным данным, вероятность обострения симптомов СРК увеличивается в 6 раз в течение нескольких месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 [26].

Большое значение отводится психологическому стрессу в качестве провоцирующего фактора, вызывающего каскад патофизиологических процессов формирования гастроэнтерологического постковидного синдрома. Согласно метаанализу 17 исследований, включавших 63 439 человек, частота повышенной тревожности в период пандемии составила 31,9 % [29]. По данным T. Oshima et al., у 11,9 % пациентов с СРК, не переболевших COVID-19, отмечалось ухудшение симптомов на фоне психологического дискомфорта, обусловленного самоизоляцией, повышенным уровнем тревожности, страхом перед инфекцией [30]. У пациентов, перенесших COVID-19, усиление симптомов СРК отмечалось в 36 % случаев [17].

В проведенном исследовании пациенты обращались с жалобами к врачу примерно через 3 месяца после перенесенной инфекции, что позволяет рассматривать обострение СРК как проявление постковидного синдрома.

Обзор 35 исследований с участием более 1 миллиона пациентов показал, что вероятность развития постковидного синдрома, в том числе возникновение жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, у женщин выше, чем у мужчин [27, 28].

Результаты проведенного исследования демонстрируют среднестатистический образ пациента с обострением СРК после перенесенной инфекции COVID-19: это женщина около 38 лет, получающая амбулаторное лечение от COVID-19, обратившаяся к гастроэнтерологу с жалобами на симптомы

со стороны ЖКТ, интенсивность которых усилилась в течение нескольких месяцев после вирусной инфекции. Основными жалобами пациентов были абдоминальная боль, нарушение частоты и формы стула. Симптомы СРК соответствовали умеренно выраженным расстройствам.

Полученные результаты продемонстрировали, что препарат Колофорте® обладает выраженным терапевтическим эффектом, снижая интенсивность симптомов СРК за 3 месяца терапии с 17,36 до 6,14 балла. Это соответствует степени выраженности симптомов, классифицируемых как «пограничное расстройство». За наблюдаемый период терапия препаратом Колофорте® привела к большому увеличению количества пациентов в категориях «здоров» и «пограничное расстройство».

Данные результаты согласуются с полученными ранее в широкомасштабном исследовании «КОМФОРТ», в котором более половины пациентов с СРК, ФД и/или их сочетанием за 3 месяца терапии перешли в категорию «пограничное» расстройство из «умеренно выраженного» [20].

В ходе исследования показано, что Колофорте® значительно влияет на ведущие симптомы СРК: абдоминальную боль и нарушение стула. Это выражается в снижении баллов по шкале «7 × 7» примерно на треть. Интересно отметить, что в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности препарата Колофорте® в лечении пациентов с СРК показаны похожие результаты: у 1/3 участников исследования болевой синдром был полностью купирован к окончанию лечения [21]. Это подтверждает эффективность терапии СРК препаратом Колофорте® вне зависимости от факта наличия перенесенного COVID-19 в анамнезе.

Следует также отметить, что в настоящем исследовании препарат Колофорте® продемонстрировал приблизительно одинаковую эффективность в отношении снижения общего суммарного балла по опроснику «7 × 7» у разных категорий пациентов вне зависимости от пола, возраста, наличия осложнений после перенесенной инфекции.

Не вызывает сомнения, что терапия СРК после перенесенного COVID-19 должна влиять на множество патогенетических факторов, включая психосоциальные. С учетом многофакторного механизма поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 целесообразна медикаментозная коррекция СРК, влияющая на патогенетические механизмы поражения ЦНС. Вероятно, высокая эффективность препарата Колофорте® связана с его комплексным действием на ось «ЦНС — кишечник». Особенностью препарата является не только влияние на гастроинтестинальные проявления СРК, но и эффективное уменьшение выраженности тревожного и депрессивного расстройств, что может существенно улучшить прогноз у пациентов с СРК после перенесенной инфекции COVID-19.

Обращает на себя внимание факт наличия высокой коморбидности СРК с психическими расстройствами. Высокая распространенность психических расстройств у пациентов с СРК подтверждается по данным метаанализа 2021 года: около 28 % пациентов с СРК страдают депрессивным расстройством, 29 % — тревожным расстройством [29]. Колофорт[®], влияя на лиганд-рецепторные взаимодействия мозгоспецифического белка S-100 с серотониновыми и σ_1 -рецепторами в центральной нервной системе, оказывает выраженное анксиолитическое действие [31]. В ранее проведенном исследовании показано, что терапия препаратом Колофорт[®] приводит к достоверному снижению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации [32].

Психоэмоциональные изменения и стрессовые расстройства вызывают иммунную активацию стресс-реагирующих систем [33]. Установлено, что Колофорт[®] способен восстанавливать баланс цитокинов, в частности, уровень интерлейкина-10, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли альфа, уровень которых изменен в результате ответной реакции иммунной системы на инфекцию [34].

Стресс оказывает также негативное влияние на микробиоту кишечника. В частности, у пациентов, перенесших COVID-19, показано увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника и изменение микробного пейзажа [35]. Соответственно, одной из точек приложения терапии пациентов с постковидным синдромом должна быть микробиота ЖКТ. В одном из исследований эффективности препарата Колофорт[®] было продемонстрировано положительное влияние на показатели биоценоза толстой кишки у пациентов с диарейной формой СРК [36].

Таким образом, лечение пациента с СРК, перенесшего COVID-19, должно сводиться не только

к устранению таких ведущих симптомов, как абдоминальная боль и нарушение стула, но и патогенетическому воздействию на причины заболевания.

В качестве возможного ограничения данного исследования стоит отметить отсутствие деления пациентов на подтипы СРК, отсутствие зафиксированной в медицинской документации информации о лекарственных препаратах, которые получали пациенты для лечения коронавирусной инфекции COVID-19, непроведение оценки микробиологического состава кала, а также отсутствие групп сравнения. Вместе с тем сильной стороной данного исследования является назначение препарата в условиях реальной практики врача, что позволило изучить эффективность терапии у пациентов с различными вариантами течения СРК.

Заключение

В проведенном нами наблюдательном многоцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики препарат Колофорт[®] продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с СРК после перенесенной инфекции COVID-19. За трехмесячный период терапии показано значимое уменьшение основных симптомов заболевания. По завершении курса терапии большинство врачей отмечают проводимое лечение как эффективное. В целом хорошая эффективность и переносимость препарата обеспечили высокую приверженность пациентов к лечению.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература / References

1. Marasco G., Cremon C, Barbaro M.R., Salvi D., Cacciari G., Kagramanova A., et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: Results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):147–57. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001541
2. Marasco G., Nardone O.M., Maida M., Boskoski I., Pastorelli L., Scaldaferrì F.; Italian Association of Young Gastroenterologist and Endoscopist (AGGEI). Impact of COVID-19 outbreak on clinical practice and training of young gastroenterologists: A European survey. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1396–402. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.023
3. Maida M., Sferrazza S., Savarino E., Ricciardiello L., Repici A., Morisco F., et al.; Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Impact of the COVID-19 pandemic on Gastroenterology Divisions in Italy: A national survey. *Dig Liver Dis.* 2020;52(8):808–15. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.017
4. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E., Ba D.M., Parsons N., Poudel G.R., et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
6. Fernández-de-las-Peñas C., Rodríguez-Jiménez J., Cancela-Celleruelo I., Guerrero-Peral A., Martín-Guerrero J.D., García-Azorín D., et al. Post-COVID-19 symptoms 2 years after SARS-CoV-2 infection among hospitalized vs nonhospitalized patients. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2242106. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42106
7. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A., et al. Efficacy of a probiotic consisting of Lactocaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A randomized controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15(3):460–8. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5
8. Maslennikov R., Svistunov A., Ivashkin V., Ufimtseva A., Poluektova E., Efremova I., et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(41):e27528. DOI: 10.1097/MD.00000000000027528

9. Vorobyev P., Vorobiev A., Darmodekhina D. Report on postcovid syndrome in the CIS and other countries with a Russian speaking population. 2020. URL: <https://ps.newdiamed.ru/dist/files/report.pdf>
10. 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
11. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2022;162(3):675–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019
12. Chan W.W., Grover M. The COVID-19 pandemic and post-infection irritable bowel syndrome: What lies ahead for gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2195–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.044
13. Parsons N., Outsikas A., Parish A., Clohesy R., D'Aprano F., Toomey F., et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: A systematic review of MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(7):1190–5. DOI: 10.3174/ajnr.A7113
14. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
15. Dehghani A., Zokaei E., Kahani S.M., Alavinejad E., Dehghani M., Meftahi G.H., et al. The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequelae. *Asian J Psychiatry.* 2022;72:103097. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103097
16. Bashashati M., Nakhli R.E., Sarosiek I., Sarosiek J., Rezaie A., Zuckerman M., et al. Disorders of gut-brain interaction on the US-Mexico border: A survey using Rome IV criteria. *J Clin Gastroenterol.* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.1097/MCG.0000000000001858
17. Settanni C.R., Ianiro G., Ponziani F.R., Bibbò S., Segal J.P., Cammarota G., et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021;27(43):7433–45. DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
18. Эртузун И.А., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Экспериментальное изучение «Колофорга» – нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2012;4(44):25–7. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Experimental study of “Koloport”, a new medicine for the treatment of inflammatory bowel syndrome and other functional disorders of gastrointestinal tract. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2012;4(44):25–7. (In Russ.)].
19. Шульпекова Ю.О., Маев И.В., Гриневиц В.Б., Хлынов И.Б., Шварц Ю.Г., Ивашкин В.Т. Технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину в лечении функциональной диспепсии: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(3):40–51. [Shulpeko Yu.O., Maev I.V., Grinevich V.B., Khlynov I.B., Shwarts Yu.G., Ivashkin V.T. Technologically-treated polyclonal affinity-purified antibodies to the tumor necrosis factor- α , brain specific S-100 protein and histamine in treatment of functional dyspepsia: Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(3):40–51. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-40-51
20. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: Results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterology.* 2020;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
21. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорга при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2014;1:43–50. [Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R., Burdina E.G., Kireeva N.V., Lenskaya L.G., et al. Efficacy and safety of preparation Kolofort in treatment of irritable bowel syndrome: Results of multicenter double blind placebo controlled clinical trial. *Consilium Medicum. Gastroenterologija.* 2014;1:43–50. (In Russ.)].
22. Мязин Р.Г. Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(1):41–5. [Myazin R.G. Experience in the treatment of irritable bowel syndrome developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(1):41–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45
23. Турчина М.С., Букреева М.В., Анненкова Ж.Е., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И. Особенности лечения сочетанных функциональных расстройств ЖКТ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в амбулаторных условиях. *Практическая медицина.* 2023;21(1):38–41. [Turchina M.S., Bukreeva M.V., Annenkova Zh.E., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Features of the treatment of combined functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with a new coronavirus infection in an outpatient setting. *Practical Medicine.* 2023;21(1):38–41. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-1-38-41
24. Ivashkin V., Sheptulin A., Shifrin O., Poluektova E., Pavlov S., Ivashkin K., et al. Clinical validation of the “7 × 7” questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(6):1042–8. DOI: 10.1111/jgh.14546
25. Neubert A., Dormann H., Prokosch H.U., Bürkle T., Rascher W., Sojer R., et al. E-pharmacovigilance: Development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(Suppl 1):69–77. DOI: 10.1111/bcp.12127
26. Austhof E., Bell M., Riddle M., Catalfamo C., McFadden C., Cooper K., et al. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection: Results from the Arizona CoVHORT. *Epidemiol Infect.* 2020;150:e136. DOI: 10.1017/S0950268822001200
27. Sylvester S.V., Rusu R., Chan B., Bellows M., O'Keefe C., Nicholson S. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: A review. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(8):1391–9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2081454
28. Maglietta G., Diodati F., Puntoni M., Lazzarelli S., Marcomini B., Patrizi L., et al. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11(6):1541. DOI: 10.3390/jcm11061541
29. Salari N., Hosseini-Far A., Jalali R., Vaisi-Raygani A., Rasoulpoor S., Mohammadi M., et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16(1):57. DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
30. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
31. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А. и др. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*

- 2007;143(5):535–7. [Kheifets I.A., Dugina Yu.L., Voronina T.A., Molodavkin G.M., Martyushev-Poklad A.V., Sergeeva S.A., et al. Participation of the serotonergic system in the mechanism of action of antibodies to the S-100 protein in ultra-low doses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;143(5):535–7. (In Russ.)].
32. Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Гнutow А.А., Полошкин С.В. Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):30–41. [Uspenskiy Yu.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Polyushkin S.V. Efficacy of Kolofort in combined functional gastroenterological pathology: an open study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):30–41. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41
33. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(5):558–76. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
34. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК. *Лечащий врач*. 2016;8:24–7. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Y.L. Activation of the immune system and the possibility of its regulation to improve the effectiveness of the treatment of IBS. *Lechaschi Vrach*. 2016;8:24–7. (In Russ.)].
35. Cardinale V., Capurso G., Ianiro G., Gasbarrini A., Arcidiacono P.G., Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
36. Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Бадиева О.Е., Тихонова Т.А., Осадчук М.А. Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности Колофорта у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2016;4:125. [Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Badiyeva O.E., Tikhonova T.A., Osadchuk M.A. Clinical and laboratory criteria in evaluating the effectiveness of Kolofort in patients with irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2016;4:125. (In Russ.)].

Сведения об авторах

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

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

Абдулхаков Рустем Аббасович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rustemabdul@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Зайцев Сергей Вячеславович — заведующий Областным гастроэнтерологическим центром ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», главный гастроэнтеролог Ярославской области.

Контактная информация: svzaytsev203071@yandex.ru; 150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, 7.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1423-8338>

Лучина Вероника Игоревна — врач-гастроэнтеролог БУЗ ВО «Вологодская городская больница № 1».

Контактная информация: nika011967@rambler.ru; 160012, г. Вологда, Советский просп., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1222-8048>

Information about the authors

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

Contact information: 2135833@mail.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University.

Contact information: rustemabdul@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru; 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Sergey V. Zaitsev — Head of the Regional Gastroenterological Center, Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Chief Gastroenterologist of Yaroslavl Region.

Contact information: svzaytsev203071@yandex.ru; 150062, Yaroslavl, Yakovlevskaya str., 7.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1423-8338>

Veronika I. Luchina — Gastroenterologist, Vologda City Hospital No. 1.

Contact information: nika011967@rambler.ru; 160012, Vologda, Sovetskiy ave., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1222-8048>

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kosov_p@me.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Пешехонов Сергей Георгиевич — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, ООО «Лечебно-диагностический центр “Здоровье”».

Контактная информация: sgpush@mail.ru;
173021, г. Великий Новгород, просп. Мира, 44/20.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1614-8413>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Семенова Татьяна Ивановна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», главный внештатный гастроэнтеролог Государственного комитета Псковской области по здравоохранению и фармации.

Контактная информация: doksemenova@yandex.ru;
180016, г. Псков, ул. Коммунальная, 23.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5843-7913>

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: serikovasn@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Тарасова Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4054-9180>

Труш Елизавета Александровна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trush_e_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Sabir N. Mekhtiyev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: kosov_p@me.com;
197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Sergey G. Peshekhonov — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Diagnostic and Treatment Centre “Zdorov’e”.

Contact information: sgpush@mail.ru;
173021, Veliki Novgorod, Mira ave., 44/20.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1614-8413>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Tatyana I. Semenova — Head of the Gastroenterology Department, Pskov City Hospital, Chief Freelance Gastroenterologist of the Pskov Region State Committee for Health and Pharmacy.

Contact information: doksemenova@yandex.ru;
180016, Pskov, Kommunalnaya str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5843-7913>

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

Contact information: serikovasn@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Galina N. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University.

Contact information: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4054-9180>

Elizaveta A. Trush* — Postgraduate at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: trush_e_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН» Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера.
Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Чернущ Наталья Павловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 4» департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 3, поликлиника № 2.
Контактная информация: chernusnp@mail.ru;
121165, г. Москва, ул. Киевская, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Gastroenterologist of Saint-Peterburg, Head of the Department of Intermediate Level Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Paediatric Medical University.
Contact information: Uspenskiy65@mail.ru;
194100, Saint-Peterburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Dentistry, Ural State Medial University.
Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Yekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci.(Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Pathology of the Digestive System in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Natalia P. Chernus — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Polyclinic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Consultative and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Health Department, Branch No. 3, Polyclinic No. 2.
Contact information: chernusnp@mail.ru;
121165, Moscow, Kievskaya str., 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>

Поступила: 09.07.2023 Принята: 12.09.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 09.07.2023 Accepted: 12.09.2023 Published: 30.10.2023



COVID-19 Pandemic and IBS. Results of the All-Russian Observational Non-interventional Program to Study the Effectiveness of the Drug Kolofort® in Real Clinical Practice in Patients with Irritable Bowel Syndrome After a New Coronavirus Infection (VESNA)

Vladimir T. Ivashkin¹, Rustam A. Abdulkhakov², Igor G. Bakulin³, Sergey V. Zaitsev⁴, Veronika I. Luchina⁵, Sabir N. Mekhtiyev⁶, Sergey G. Peshekhonov⁷, Elena A. Poluektova¹, Tatyana I. Semenova⁸, Svetlana N. Serikova⁹, Galina N. Tarasova¹⁰, Elizaveta A. Trush^{1,*}, Yury P. Uspenskiy¹¹, Igor B. Khlynov¹², Vladislav V. Tsukanov¹³, Natalia P. Chernus¹⁴

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

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital No. 1, Vologda, Russian Federation

⁶ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ Diagnostic and Treatment Centre "Zdorov'e", Veliky Novgorod, Russian Federation

⁸ City Hospital, Pskov, Russian Federation

⁹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹⁰ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹¹ Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹³ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁴ Consultative and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Health Department, Branch No. 3, Polyclinic No. 2, Moscow, Russian Federation

Aim: to study the effectiveness and safety of using the drug Kolofort® in outpatients with irritable bowel syndrome (IBS) after a new coronavirus infection.

Materials and methods. An observational non-interventional program was conducted in patients with exacerbation of IBS symptoms after a new coronavirus infection. One hundred forty-one patients took part in the study. The final efficacy analysis included data from 127 study participants. All patients complained of increased/appearing gastrointestinal symptoms that appeared within 1–6 months after the infection (all patients had a history of COVID-19 infection). To assess the presence and severity of symptoms of the disease, the "7 × 7" questionnaire was used before the start of treatment and three months after the start of treatment.

Results. At the stage of inclusion in the program, the average total score on the "7 × 7" questionnaire was 17.36, which corresponded to a moderately severe disorder. During the treatment period, the average total score decreased to 6.14, which corresponded to borderline disorder. In addition, significant improvement was observed for each symptom separately. After three months of therapy, doctors rated the overall impression of the treatment on a 5-point Likert scale from "very effective" to "ineffective". The average score was 4.24. In addition, no serious adverse events were identified while taking the drug.

Conclusion. In real clinical practice, the drug Kolofort® demonstrated high clinical efficacy in the treatment of patients with IBS after COVID-19 infection.

Keywords: irritable bowel syndrome, post-Covid syndrome, functional diseases of the gastrointestinal tract

Financing: a grant was received from the company "NPF Materia Medica Holding" to conduct the observational program.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G., Zaitsev S.V., Luchina V.I., Mekhtiyev S.N., Peshekhonov S.G., Poluektova E.A., Semenova T.I., Serikova S.N., Tarasova G.N., Trush E.A., Uspenskiy Y.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Chernus N.P. COVID-19 Pandemic and IBS. Results of the All-Russian Observational Non-interventional Program to Study the Effectiveness of the Drug Kolofort® in Real Clinical Practice in Patients with Irritable Bowel Syndrome After a New Coronavirus Infection (VESNA). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):41–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-41-53>

Пандемия COVID-19 и СРК. Результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Колофорт® в условиях реальной клинической практики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (VESNA)

В.Т. Ивашкин¹, Р.А. Абдулхаков², И.Г. Бакулин³, С.В. Зайцев⁴, В.И. Лучина⁵, С.Н. Мехтиев⁶, С.Г. Пешехонов⁷, Е.А. Полуэктова¹, Т.И. Семенова⁸, С.Н. Серикова⁹, Г.Н. Тарасова¹⁰, Е.А. Труш^{1,*}, Ю.П. Успенский¹¹, И.Б. Хлынов¹², В.В. Цуканов¹³, Н.П. Чернусь^{1,14}

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

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

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

⁴ ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

⁵ БУЗ ВО «Вологодская городская больница № 1», Вологда, Российская Федерация

⁶ ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ООО «Лечебно-диагностический центр “Здоровье”», Великий Новгород, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», Псков, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹³ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр” СО РАН», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 4» департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 3, поликлиника № 2, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Колофорт® у амбулаторных пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Наблюдательная неинтервенционная программа проводилась у пациентов с обострением симптомов СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В исследовании принял участие 141 пациент. В окончательный анализ эффективности были включены данные 127 участников исследования. Все пациенты предъявляли жалобы на усиление/появление гастроинтестинальных симптомов, появившихся в течение 1–6 месяцев после перенесенной инфекции (у всех пациентов в анамнезе была перенесенная инфекция COVID-19). Для оценки наличия и выраженности симптомов заболевания применялся опросник «7 × 7» до начала лечения и через 3 месяца после начала лечения.

Результаты. На этапе включения в программу средний суммарный балл по опроснику «7 × 7» составил 17,36, что соответствовало умеренно выраженному расстройству. За период лечения средний суммарный балл снизился до 6,14, что соответствовало ограниченному расстройству. Кроме того, значимое улучшение наблюдалось по каждому симптому в отдельности. Через 3 месяца терапии врачи оценивали общее впечатление от проводимого лечения по 5-балльной шкале Ликерта от «очень эффективно» до «неэффективно». Средний балл составил 4,24. Кроме того, серьезных нежелательных явлений во время приема препарата выявлено не было.

Заключение. В условиях реальной клинической практики препарат Колофорт® продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении пациентов с СРК после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, постковидный синдром, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта

Финансирование: на проведение наблюдательной программы был получен грант от компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Зайцев С.В., Лучина В.И., Мехтиев С.Н., Пешехонов С.Г., Полуэктова Е.А., Семенова Т.И., Серикова С.Н., Тарасова Г.Н., Труш Е.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Чернущ Н.П. Пандемия COVID-19 и СРК. Результаты Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Колофор[®] в условиях реальной клинической практики у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (ВЕСНА). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):41–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-41-53>

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is not only dangerous for acute damage to the respiratory system, but also for complications in various organs and systems in post-infection period [1–3]. This clinical condition, known as *long COVID* or *post-COVID syndrome*, presents as persistent residual symptoms or emerging new symptoms after SARS-CoV-2 infection, including pulmonary failure, neurological and/or psychiatric disorders [4–5].

Literature data indicate that within a year after a COVID-19 infection, about 60 % of patients have at least one post-COVID symptom [6].

There is evidence that the intestinal tract is a target organ for SARS-CoV-2 virus. The virus uses angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, expressed in epithelial cells, to invade the host. In addition, viral RNA may persist in stool samples even after nasopharyngeal samples become negative. These factors probably determine the wide prevalence of post-covid gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, nausea, and/or abdominal pain [7, 8]. According to a systematic review, such symptoms are observed in about one fifth of patients after COVID-19 [9, 10].

Gastrointestinal symptoms may be a manifestation of functional gastrointestinal tract disorders manifested after a viral infection [11]. COVID-19 infection is also often associated with an increase in the severity of pre-existing symptoms of functional gastrointestinal tract disorders [12]. This may be due to the neurotropic effect of the virus, caused by its ability to use the trans-synaptic spreading mechanism [13], which leads to neuron damage [14]. CNS damage can be a significant pathological factor in the exacerbation of underlying somatic diseases. A direct effect of the virus on patient's mental and neurological state has also been established [15]. CNS disorders may manifest both during the illness and after recovery. According to the literature, exacerbations of IBS after COVID-19 are based on psychoemotional stress, which aggravates the disruption of signal transmission along the brain-gut axis, causes microinflammation of the intestinal mucosa and

changes in the intestinal microbiome, which leads to impaired immune response, as well as to high levels of anxiety in patients [16].

Based on the many pathogenetic factors in the post-infectious exacerbation of IBS caused by SARS-CoV-2, it is advisable to use multitarget therapy [17], which also has an effect on stress-related disorders.

Kolofort[®] can be considered for IBS medication. This is an original medicinal product developed and introduced into practical healthcare by the research and production company *Materia Medica Holding* (ООО «NPF Materia Medica Holding») in 2010, for the treatment of functional disorders of gastrointestinal tract. The product includes technologically processed antibodies to the S-100 protein, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and histamine, which have anti-inflammatory, antispasmodic and anxiolytic effects, and have an effect on the mechanisms of IBS pathogenesis [18].

The excellent efficacy and safety of Kolofort[®] in the treatment of IBS, functional dyspepsia (FD), and the combination of IBS and FD, have been shown in numerous clinical trials involving more than 14,000 patients [19–21].

It is important to note that promising results as to Kolofort[®] effectiveness were obtained in independent researches focused on the effect of the product in the treatment of patients with functional disorders of gastrointestinal tract after a COVID-19 infection. A significant decrease in the severity of the symptoms, as well as an improvement of the mental and emotional state were observed in patients with IBS [22, 23].

However, some peculiar features of the course of IBS in patients who recovered from COVID-19 required obtaining additional data in this population, which was the goal of the All-Russian observational program VESNA.

Materials and methods

Design of the study

An observational non-interventional program was developed to study the effectiveness and safety of using Kolofort[®] in patients with exacerbation

of IBS symptoms after recovery from coronavirus infection.

The observational program VESNA was approved by the Independent Interdisciplinary Committee on Ethical Review of Clinical Trials.

The program was implemented in 14 trial sites in 11 cities of Russia.

The trial was conducted on the basis of outpatient records of adult patients with previously diagnosed IBS, in whom an exacerbation of IBS symptoms was observed after recovery from coronavirus infection. Patients were observed by gastroenterologists from March 20, 2022 to September 10, 2022 and took Kolofort® for 12 weeks, 2 tablets twice daily, in accordance with the instructions for medical use. As per the trial protocol, all patients had a previously established diagnosis of COVID-19 documented in their medical records (positive PCR or positive test for IgG/IgM antibodies to SARS-CoV-2).

The trial design did not imply additional methods of laboratory or instrumental examination to include patient data in the program. The 7 × 7 questionnaire was used to assess the presence and severity of the symptoms. The 7 × 7 questionnaire was developed by the personnel of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of I.M. Sechenov Moscow First Medical State University and was recommended for use by gastroenterologists in routine practice, to assess the presence and severity of the seven main symptoms of IBS and functional dyspepsia (FD) over the previous seven days [24]. Patients filled out a questionnaire before the start of therapy with Kolofort® and three months after the end of the course of treatment. The severity of the patient's condition was assessed by the total score and ranked by categories as follows: 0–1 – normal; 2–6 – borderline disorder; 7–12 – mild disorder; 13–18 – moderate disorder; 19–24 – severe disorder; 25 or more – extreme disorder.

The change in the total score of 7 × 7 questionnaire after three months of therapy with Kolofort® was chosen as the primary endpoint in evaluating the effectiveness.

Following parameters were additionally assessed:

- occurrence of possible complications of COVID-19 infection during the patient's observation period;

- effect of the medicinal product Kolofort® on the alleviation of the principal symptoms of IBS, i. e. abdominal pain and abnormal stool frequency and shape;

- general impression of the healthcare practitioner and of the patient regarding the use of Kolofort® (the treatment effectiveness was assessed

on Likert scale, from “very effective” (score 5) to “not effective” (score 1)).

The safety of therapy was assessed by the presence and nature of adverse events, and their relationship with the study product.

Methods of statistical analysis

Statistical analysis used methods of descriptive statistics. Continuous variables are presented as estimates of the mean, standard deviation, median, the first and the third quartiles, minimum and maximum values. Categorical variables are presented as the number and proportion of patients in the respective categories. Data from patients with missing values were not included in the statistical analysis. The trends in the groups were assessed using the Wilcoxon test.

Results

Characteristics of patients

The trial involved 141 patients. The final effectiveness analysis included data from 127 participants. Data from 14 of them were not used to assess the effectiveness of the therapy, since deviations from the protocol were found, which included: loss of communication with respondents, non-compliance with the recommended medication regimen, technical errors in filling in records.

The safety analysis included data from all 141 participants. They included 91 women (71.65 %) and 36 men (28.35 %), with the average age of women 38 ± 11.3 years, and the average age of men 39 ± 9.7 years. All patients had a past history of COVID-19 infection, confirmed by medical records (a positive PCR test result for COVID-19, or an increased titer of IgG/total IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2). Patients sought medical advice for complaints of aggravation/appearance of symptoms such as abdominal pain, abnormal stool, and/or abdominal bloating that appeared within 1 to 6 months after the infection. On average, patients consulted a gastroenterologist in 101.2 days from the onset of coronavirus infection. One hundred and one patients were under outpatient observation for COVID-19 infection, 26 patients were hospitalized.

Lung involvement was diagnosed in 26 hospitalized patients. The average percentage of lung involvement was 40 % (41 ± 21.4 %). Five patients underwent therapy in intensive care unit; three of them required artificial lung ventilation.

It should be noted that all cases of COVID-19 in the trial occurred between August 2021 and April 2022. Based on the data from GISAID open sources, the delta variant (strains AY.122 and B.1.617.2) and the stealth omicron (strains BA.1

and BA.2) prevailed in the Russian Federation during this period. Twenty-six hospitalized patients were sick in the period from October 2021 to January 2022, which corresponded to the delta variant of SARS-CoV-2 (strain AY.122) (based on the data on the prevalence of SARS-CoV-2 strains in the Russian Federation in the period from August 2021 to April 2022, <https://gisaid.org/hcov19-variants/>).

Complications after COVID-19 were documented in medical records, occurred in 39 patients (30.71 %), and most commonly included asthenia, dizziness, memory impairment, and/or autoimmune urticaria. At the time of inclusion in the trial, all patients presented such complaints as abdominal pain, abnormal stool, and/or flatulence. All patients were diagnosed with IBS after ruling out organic diseases based on the results of examinations conducted in accordance with the recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia (the diagnosis of IBS was established on the basis of patient complaints, and in accordance with the Rome IV criteria, after ruling out organic diseases of the gastrointestinal tract and in the absence of *red flags*).

Comorbidities were reported in 72 (56.7 %) patients. The majority of the patients had one concomitant disease ($n = 44$; 34.6 %) Gastrointestinal tract diseases occurred in 35 (27.6 %) patients, among whom gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia were most frequently recorded. Liver and biliary tract disorders represented by biliary dyskinesia, gallbladder cholesterosis, and/or non-alcoholic fatty liver disease were diagnosed in 14 (11.0 %) patients. Mental disorders were previously diagnosed in 14 (11.0 %) patients, as evidenced by the data in the patients' medical records. In almost all the cases, mental disorders were represented by anxiety disorders. Cardiovascular system disorders, including hypertension and cardiac arrhythmias, were recorded in 14 (11.02 %) patients.

Approximately 45 % of patients ($n = 56$; 44.1 %) took at least one drug for the treatment of comorbidities. Nineteen patients (15 %) took proton pump inhibitors, 11 (8.7 %) patients took drugs for the treatment of arterial hypertension, and 7 (5.51 %) patients took antidepressants.

The patients were distributed as follows, based on the severity of IBS: 2 (1.57 %) patients had *borderline disorder* (score 2–6), 17 (13.39 %) patients had mild disorder (score 7–12), 56 (44.09 %) patients had moderate disorder (score 13–18), 45 (35.43 %) patients had severe disorder

(score 19–24), 7 (5.51 %) patients had extreme disorder (total score 25 or more).

Effectiveness assessment

At the stage of inclusion in the program, the average total score on the 7 × 7 questionnaire was 17.36, which corresponded to a moderate disorder. During the period of medication, the mean total score decreased to 6.14, meeting the criteria of borderline disorder (Fig. 1).

Since symptoms of functional dyspepsia are quite common in patients with IBS, the effect of the product on each of the symptoms of FD (pain in the stomach, burning sensation in the stomach, abdominal fullness, early satiety) was assessed in addition to the follow-up of IBS symptoms. During the three months of treatment with Kolofort®, there was a significant decrease in the severity of all the assessed symptoms (Fig. 2).

It should be noted that during three months of therapy, the intensity of abdominal pain decreased from 4.43 to 1.45 (by 32.73 %), abnormalities in frequency and consistency of the stool became less pronounced, decreasing from 4.94 to 1.57 (by 32.78 %) based on 7 × 7 questionnaire.

After 12 weeks of therapy with Kolofort®, patients were distributed by severity categories as follows: 20 (15.75 %) patients were in *normal* group, 59 (46.46 %) patients had *borderline disorder*, 33 (25.98 %) – *mild disorder*, 11 (8.66 %) – *moderate disorder*, 3 (2.36 %) – significant disorder, and 1 (0.79 %) – severe disorder (Table).

After three months of therapy, physicians assessed the overall impression of the treatment rated on a 5-point Likert scale (Fig. 3) from very *effective* to *ineffective*. Based on the data obtained, 64 physicians rated the treatment with Kolofort® as very *effective* (score 5); 42 physicians – as *effective* (score 4); 13 physicians – as moderately effective (score 3); 3 doctors – as *partially effective* (score 2), and 5 physicians considered the therapy *ineffective* (score 1). The average score was 4.24.

Afterwards, variables affecting the result of reducing the average total score on the 7 × 7 questionnaire were studied. Age, gender, duration of the underlying disease, the fact of hospitalization and the presence of post-COVID complications were considered as possible factors. Analysis of variance did not show any variables that would significantly affect the result. It was found that regardless of gender, age, duration of IBS, hospitalization and/or the presence of post-COVID complications, Kolofort® equally effectively reduced the total score on the 7 × 7 questionnaire.

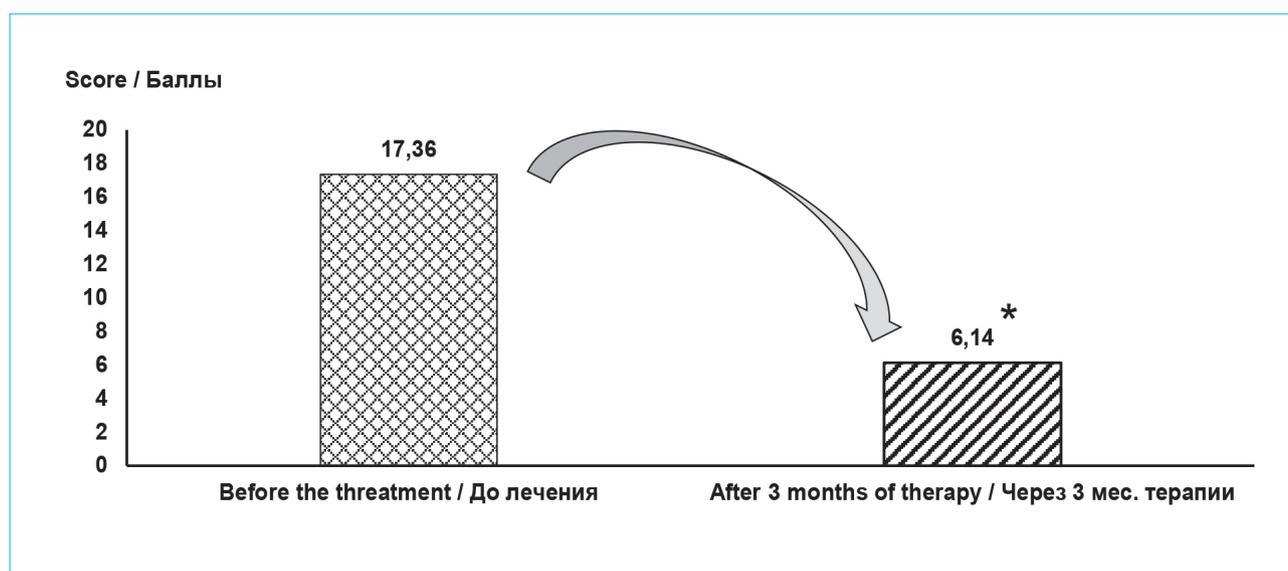


Figure 1. Dynamics of decrease in scores on the “7 × 7” scale (* – $p < 0.05$ compared to initial values)

Рисунок 1. Динамика снижения баллов по шкале «7 × 7» (* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями)

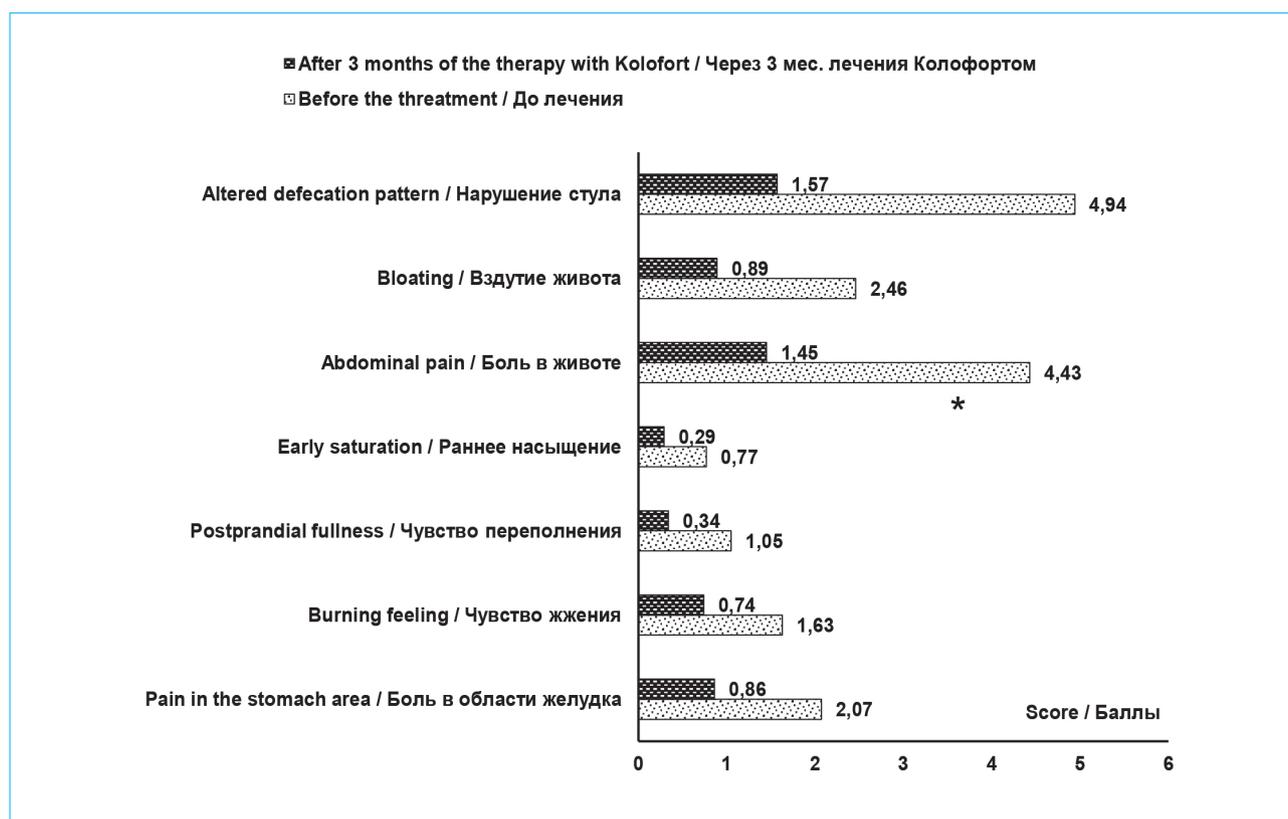


Figure 2. Dynamics of the severity of gastrointestinal symptoms on the “7 × 7” scale

Рисунок 2. Динамика выраженности гастроинтестинальных симптомов по шкале «7 × 7»

Safety assessment

During the observation period, 7 adverse events (AEs) were recorded in 5 (3.5 %) patients; these AEs were common according to the WHO classification, i.e., more than 1 case in 100 patients but less than

1 case in 10 patients (more than 1 % but less than 10 %) [25].

Three AEs were associated with the state of the gastrointestinal tract (2.1 % of all the AEs) and included 1 case of dry mouth (0.7 %), and 2 cases of

Table. Distribution of patients by severity categories according to the “7 × 7” questionnaire after three months of therapy with Kolofort®

Таблица. Распределение пациентов по категориям тяжести согласно данным опросника «7 × 7» через 3 месяца терапии препаратом Колофортом®

Degree of severity <i>Категория тяжести</i>	Before treatment, n (%) <i>До лечения, n (%)</i>	After 3 months of treatment, n (%) <i>Через 3 месяца лечения, n (%)</i>
Healthy <i>Здоров</i>	0	20 (15.75 %)
Borderline disorder <i>Пограничное расстройство</i>	2 (1.57 %)	59 (46.46 %)
Mild disorder <i>Легкое расстройство</i>	17 (13.39 %)	33 (25.98 %)
Moderate disorder <i>Умеренно выраженное расстройство</i>	56 (44.09 %)	11 (8.66 %)
Significant disorder <i>Выраженное расстройство</i>	45 (35.43 %)	3 (2.36 %)
Severe disorder <i>Тяжелое расстройство</i>	7 (5.51 %)	1 (0.79 %)

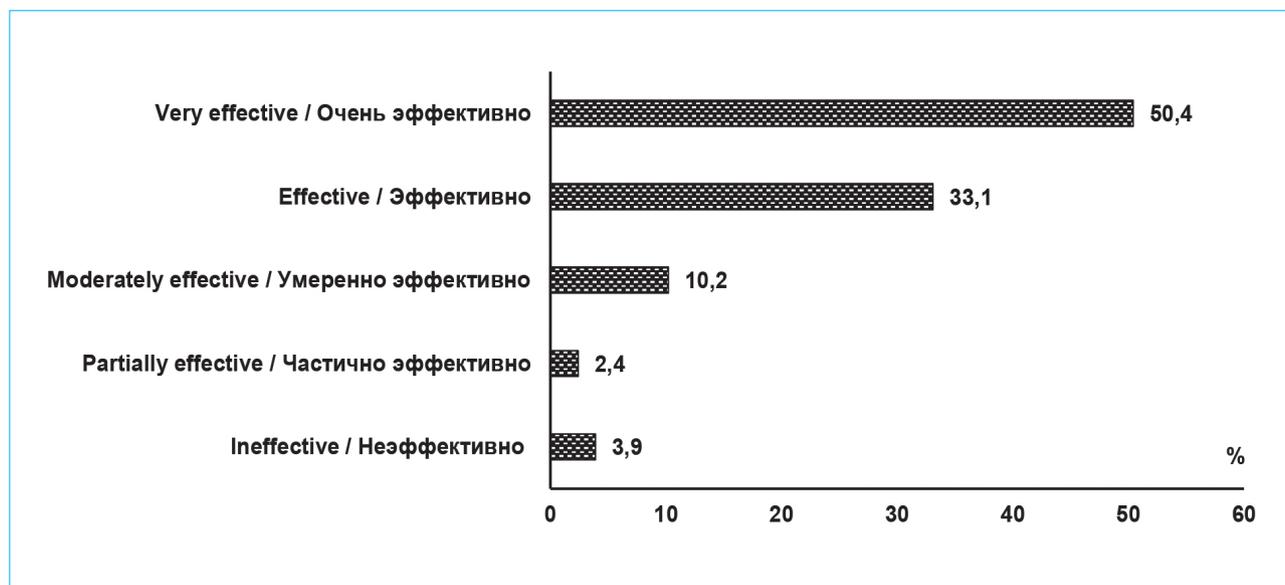


Figure 3. Distribution of physician assessments of treatment results (%)

Рисунок 3. Распределение врачебных оценок результатов лечения (%)

nausea (1.4 %). There was 1 case of nasopharyngitis (0.7 % of all AEs). One patient had a headache three times during the observational program (0.7 % of all identified AEs).

Among the above adverse events, 5 AEs were mild (dry mouth, nasopharyngitis, 3 cases of headache) and 2 AEs were moderate (2 cases of nausea). No serious adverse events were identified. There were no cases of discontinuation

of medication with Kolofort®. No associations of AEs with the product were recorded in any of the cases.

Discussion

VESNA was the first observational program in the Russian Federation to evaluate the effectiveness of monotherapy with the medicinal product Kolofort® in

the treatment of patients with IBS, with the intensity of symptoms increasing significantly in patients who had previously recovered from COVID-19 infection.

According to the literature data, the likelihood of exacerbation of IBS symptoms increases by 6 times within a few months after recovery from COVID-19 infection [26].

Great importance is attached to psychological stress as a trigger causing a cascade of pathophysiological processes leading to gastrointestinal post-covid syndrome. Based on a meta-analysis of 17 studies that included 63,439 people, the incidence of increased anxiety during the pandemic was 31.9 % [29]. According to T. Oshima et al., symptoms worsened in the context of psychological discomfort caused by self-isolation, increased levels of anxiety, and fear of infection in 11.9 % of patients with IBS who did not have COVID-19 [30], while an increase in IBS symptoms was observed in 36 % of patients who recovered from COVID-19 [17].

In the study, patients consulted a doctor for their complaints about 3 months after the infection, which makes it possible for us to consider the exacerbation of IBS as a manifestation of the post-COVID syndrome. A review of 35 studies involving more than 1 million patients showed that the likelihood of developing post-COVID syndrome, including the occurrence of complaints from the gastrointestinal tract, is higher in women than in men [27, 28].

The results of the trial demonstrate the characteristics of an average patient with an exacerbation of IBS after a previous infection with COVID-19: it is a woman of about 38 years of age, who underwent outpatient treatment for COVID-19, consulted a gastroenterologist with complaints of gastrointestinal symptoms, the intensity of which increased within several months after the viral infection. The patients' main complaints included abdominal pain, and abnormal stool frequency and shape. The symptoms of IBS were moderately severe.

The obtained results demonstrated that the medicinal product Kolofort® had a pronounced therapeutic effect, reducing the intensity of IBS symptoms from the score of 17.36 to 6.14 over 3 months of therapy, with the resulting symptoms severity assessed as borderline. During the period of observation, the therapy with Kolofort® resulted in an increase in the number of patients in the normal and borderline categories.

These results are consistent with the results obtained earlier in the large-scale trial COMFORT, in which more than half of patients with IBS, FD and/or their combination moved from moderately severe category into borderline category after 3 months on medication [20].

The trial showed that Kolofort® had a significant effect on the principal symptoms of IBS, i.e., abdominal pain and abnormal stool. This was expressed as a decrease in scores on the 7 × 7 scale by about one third. It is interesting to note that a double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of Kolofort® in the treatment of patients with IBS showed similar results: in 1/3 of the participants, the pain syndrome was completely eliminated by the end of the treatment [21]. This confirmed the effectiveness of IBS therapy with Kolofort®, whether or not patients had a history of COVID-19.

It should also be noted that in this trial, Kolofort® showed approximately the same effectiveness in reducing the total score on the 7 × 7 questionnaire in different categories of patients, regardless of gender, age, and presence of complications after the past infection.

There is no doubt that IBS therapy after COVID-19 should influence a multitude of pathogenetic factors, including psycho-emotional aspects. Taking into account the multifactorial mechanism of damage to the nervous system by SARS-CoV-2 virus, the IBS medication that would affect the pathogenetic mechanisms of CNS damage is advisable. The high effectiveness of the medicinal product Kolofort® is associated with its comprehensive effect on the "CNS – intestine" axis. Special features of the product include its effect on the gastrointestinal manifestations of IBS, as well as effective alleviation of anxiety and depression symptoms, which can significantly improve the prognosis in patients with IBS who recovered from COVID-19 infection. It should be noted that IBS is often observed with underlying mental disorders. The prevalence of mental disorders in patients with IBS is confirmed by the 2021 meta-analysis: about 28 % of patients with IBS suffer from a depressive disorder, while 29 % of the patients suffer from an anxiety disorder [29]. By influencing the ligand-receptor interactions of the brain-specific S-100 protein with serotonin receptors and σ_1 -receptors in the central nervous system, Kolofort® provides a pronounced anxiolytic effect [31]. A previous trial showed that therapy with Kolofort® leads to a significant decrease in the levels of distress, depression, anxiety, and somatoform disorders [32].

Psycho-emotional changes and stress disorders cause immune activation of stress-responsive systems [33]. It has been established that Kolofort® is able to restore the balance of cytokines, in particular, interleukin-10, interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha, the level of which changes as a result of the immune system's response to infection [34].

Stress also has a negative impact on the intestinal microbiome. In particular, an increase in the permeability of the intestinal mucosa and changes in the microbiome have been shown in patients who had recovered from COVID-19 [35]. Accordingly, the gastrointestinal tract microbiome should be one of the targets for the therapy in patients with post-COVID syndrome. One of the trials focused on the effectiveness of Kolofort® demonstrated a positive effect on the parameters of the colon biocenosis in patients with diarrheal IBS [36].

Thus, the treatment of patients with IBS after COVID-19 should not only focus on the elimination of the leading symptoms, such as abdominal pain and stool disorders, but also on the effect on pathogenetic causes of IBS.

Among probable limitations of this trial, it is worth noting that patients were not divided into IBS subtypes, medical records did not contain information about the patients' past medication for coronavirus infection COVID-19, microbiological composition of feces was not assessed, and groups were not compared. However, this trial had the

advantage of observing the administration of the product in real-life clinical setting, which made it possible to study the effectiveness of therapy in a heterogeneous group of patients.

Conclusion

Our observational multicenter trial in real-life clinical setting demonstrated high clinical effectiveness of Kolofort® in the treatment of patients with IBS after a COVID-19 infection. Over a 3-month period of therapy, a significant decrease in the principal symptoms of IBS was demonstrated. At the end of the course of medication, most physicians concluded that the medication was effective. In general, good effectiveness and tolerability of the product ensured good compliance to treatment.

Acknowledgements

The editors would like to thank the company OOO "NPF Materia Medica Holding" for their assistance in the technical editing of this publication.

References / Литература

1. Marasco G., Cremon C, Barbaro M.R., Salvi D., Cacciari G., Kagramanova A., et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: Results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):147–57. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001541
2. Marasco G., Nardone O.M., Maida M., Boskoski I., Pastorelli L., Scaldaferrri F.; Italian Association of Young Gastroenterologist and Endoscopist (AGGEI). Impact of COVID-19 outbreak on clinical practice and training of young gastroenterologists: A European survey. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1396–402. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.023
3. Maida M., Sferrazza S., Savarino E., Ricciardiello L., Repici A., Morisco F., et al.; Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Impact of the COVID-19 pandemic on Gastroenterology Divisions in Italy: A national survey. *Dig Liver Dis.* 2020;52(8):808–15. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.017
4. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E., Ba D.M., Parsons N., Poudel G.R., et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
6. Fernández-de-las-Peñas C., Rodríguez-Jiménez J., Cancela-Cilleruelo I., Guerrero-Peral A., Martín-Guerrero J.D., García-Azorín D., et al. Post-COVID-19 symptoms 2 years after SARS-CoV-2 infection among hospitalized vs nonhospitalized patients. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2242106. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42106
7. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A., et al. Efficacy of a probiotic consisting of *Lactisacibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A randomized controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15(3):460–8. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5
8. Maslennikov R., Svistunov A., Ivashkin V., Ufimtseva A., Poluektova E., Efremova I., et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(41):e27528. DOI: 10.1097/MD.00000000000027528
9. Vorobyev P., Vorobiev A., Darmodekhina D. Report on postcovid syndrome in the CIS and other countries with a Russian speaking population. 2020. URL: <https://ps.newdiamed.ru/dist/files/report.pdf>
10. 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
11. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2022;162(3):675–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.019
12. Chan W.W., Grover M. The COVID-19 pandemic and post-infection irritable bowel syndrome: What lies ahead for gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2195–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.044
13. Parsons N., Outsikas A., Parish A., Clohesy R., D'Aprano F., Toomey F., et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: A systematic review of MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(7):1190–5. DOI: 10.3174/ajnr.A7113
14. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
15. Dehghani A., Zokaei E., Kahani S.M., Alavinejad E., Dehghani M., Meftahi G.H., et al. The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels. *Asian J Psychiatr.* 2022;72:103097. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103097

16. *Bashashati M., Nakhli R.E., Sarosiek I., Sarosiek J., Rezaie A., Zuckerman M., et al.* Disorders of gut-brain interaction on the US-Mexico border: A survey using Rome IV criteria. *J Clin Gastroenterol.* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.1097/MCG.0000000000001858
17. *Settanni C.R., Ianiro G., Ponziani F.R., Bibbò S., Segal J.P., Cammarota G., et al.* COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021;27(43):7433–45. DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7433
18. *Эртүзун И.А., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И.* Экспериментальное изучение «Колофорта» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2012;4(44):25–7. [Ertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Experimental study of “Koloport”, a new medicine for the treatment of inflammatory bowel syndrome and other functional disorders of gastrointestinal tract. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2012;4(44):25–7. (In Russ.)].
19. *Шульпекова Ю.О., Маев И.В., Гриневиц В.Б., Хлынов И.Б., Шварц Ю.Г., Ивашкин В.Т.* Технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину в лечении функциональной диспепсии: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(3):40–51. [Shulpekova Yu.O., Maev I.V., Grinevich V.B., Khlynov I.B., Shvarts Yu.G., Ivashkin V.T. Technologically-treated polyclonal affinity-purified antibodies to the tumor necrosis factor- α , brain specific S-100 protein and histamine in treatment of functional dyspepsia: Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(3):40–51. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-40-51
20. *Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I.* Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: Results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterology.* 2020;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
21. *Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др.* Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2014;1:43–50. [Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R., Burdina E.G., Kireeva N.V., Lenskaya L.G., et al. Efficacy and safety of preparation Koloport in treatment of irritable bowel syndrome: Results of multicenter double blind placebo controlled clinical trial. *Consilium Medicum. Gastroenterologija.* 2014;1:43–50. (In Russ.)].
22. *Мязин Р.Г.* Опыт лечения синдрома раздраженной кишки, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(1):41–5. [Myazin R.G. Experience in the treatment of irritable bowel syndrome developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(1):41–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-41-45
23. *Турчина М.С., Букреева М.В., Анненкова Ж.Е., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И.* Особенности лечения сочетанных функциональных расстройств ЖКТ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в амбулаторных условиях. *Практическая медицина.* 2023;21(1):38–41. [Turchina M.S., Bukreeva M.V., Annenkova Zh.E., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Features of the treatment of combined functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with a new coronavirus infection in an outpatient setting. *Practical Medicine.* 2023;21(1):38–41. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-1-38-41
24. *Ivashkin V., Sheptulin A., Shifrin O., Poluektova E., Pavlov C., Ivashkin K., et al.* Clinical validation of the “7 × 7” questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(6):1042–8. DOI: 10.1111/jgh.14546
25. *Neubert A., Dormann H., Prokosch H.U., Bürkle T., Rascher W., Sojer R., et al.* E-pharmacovigilance: Development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(Suppl 1):69–77. DOI: 10.1111/bcp.12127
26. *Austhof E., Bell M., Riddle M., Catalfamo C., McFadden C., Cooper K., et al.* Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection: Results from the Arizona CoVHORT. *Epidemiol Infect.* 2020;150:e136. DOI: 10.1017/S0950268822001200
27. *Sylvester S.V., Rusu R., Chan B., Bellows M., O’Keefe C., Nicholson S.* Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: A review. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(8):1391–9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2081454
28. *Maglietta G., Diodati F., Puntoni M., Lazzarelli S., Marcomini B., Patrizi L., et al.* Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11(6):1541. DOI: 10.3390/jcm11061541
29. *Salari N., Hosseini-Far A., Jalali R., Vaisi-Raygani A., Rasoulpoor S., Mohammadi M., et al.* Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16(1):57. DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
30. *Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H.* Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346
31. *Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А. и др.* Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007;143(5):535–7. [Kheifets I.A., Dugina Yu.L., Voronina T.A., Molodavkin G.M., Martyshev-Poklad A.V., Sergeeva S.A., et al. Participation of the serotonergic system in the mechanism of action of antibodies to the S-100 protein in ultra-low doses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2007;143(5):535–7. (In Russ.)].
32. *Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Полюшкин С.В.* Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(5):30–41. [Uspenskiy Yu.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Polyushkin S.V. Efficacy of Koloport in combined functional gastroenterological pathology: an open study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(5):30–41. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41
33. *Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S.* The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(5):558–76. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
34. *Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.* Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК. *Лечащий врач.* 2016;8:24–7. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Y.L. Activation of the immune system and the possibility of its regulation

to improve the effectiveness of the treatment of IBS. *Lechaschi Vrach.* 2016;8:24–7. (In Russ.).

35. *Cardinale V., Capurso G., Ianiro G., Gasbarrini A., Arcidiacono P.G., Alvaro D.* Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1383–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009

Information about the authors

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

Contact information: 2135833@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University.

Contact information: rustemabdul@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Sergey V. Zaitsev — Head of the Regional Gastroenterological Center, Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Chief Gastroenterologist of Yaroslavl Region.

Contact information: svzaitsev203071@yandex.ru;
150062, Yaroslavl, Yakovlevskaya str., 7.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1423-8338>

Veronika I. Luchina — Gastroenterologist, Vologda City Hospital No. 1.

Contact information: nika011967@rambler.ru;
160012, Vologda, Sovetskiy ave., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1222-8048>

Sabir N. Mekhtiyev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: kosov_p@me.com;
197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

36. *Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Badiyeva O.E., Tikhonova T.A., Osadchuk M.A.* Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности Колофорта у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач.* 2016;4:125. [*Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Badiyeva O.E., Tikhonova T.A., Osadchuk M.A.* Clinical and laboratory criteria in evaluating the effectiveness of Colofort in patients with irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2016;4:125. (In Russ.).]

Сведения об авторах

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

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

Абдулхаков Рустем Аббасович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rustemabdul@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Зайцев Сергей Вячеславович — заведующий Областным гастроэнтерологическим центром ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», главный гастроэнтеролог Ярославской области.

Контактная информация: svzaitsev203071@yandex.ru;
150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, 7.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1423-8338>

Лучина Вероника Игоревна — врач-гастроэнтеролог БУЗ ВО «Вологодская городская больница № 1».

Контактная информация: nika011967@rambler.ru;
160012, г. Вологда, Советский просп., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1222-8048>

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kosov_p@me.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

Sergey G. Peshekhonov — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Diagnostic and Treatment Centre “Zdorov’e”.
Contact information: sgpush@mail.ru;
173021, Veliki Novgorod, Mira ave., 44/20.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1614-8413>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Tatyana I. Semenova — Head of the Gastroenterology Department, Pskov City Hospital, Chief Freelance Gastroenterologist of the Pskov Region State Committee for Health and Pharmacy.
Contact information: doksemenova@yandex.ru;
180016, Pskov, Kommunalnaya str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5843-7913>

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No 3 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.
Contact information: serikovasn@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

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

Elizaveta A. Trush* — Postgraduate at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trush_e_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Gastroenterologist of Saint-Peterburg, Head of the Department of Intermediate Level Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Paediatric Medical University.
Contact information: Uspenskiy65@mail.ru;
194100, Saint-Peterburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Пешехонов Сергей Георгиевич — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, ООО «Лечебно-диагностический центр “Здоровье”».
Контактная информация: sgpush@mail.ru;
173021, г. Великий Новгород, просп. Мира, 44/20.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1614-8413>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Семенова Татьяна Ивановна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», главный внештатный гастроэнтеролог Государственного комитета Псковской области по здравоохранению и фармации.
Контактная информация: doksemenova@yandex.ru;
180016, г. Псков, ул. Коммунальная, 23.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5843-7913>

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: serikovasn@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

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

Труш Elizaveta Александровна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: trush_e_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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

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

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН» Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Чернущ Наталья Павловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 4» департамента здравоохранения г. Москвы, филиал № 3, поликлиника № 2.

Контактная информация: chernusnp@mail.ru;
121165, г. Москва, ул. Киевская, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Dentistry, Ural State Medial University.

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci.(Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Pathology of the Digestive System in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Natalia P. Chernus — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Polyclinic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Consultative and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Health Department, Branch No. 3, Polyclinic No. 2.

Contact information: chernusnp@mail.ru;
121165, Moscow, Kievskaya str., 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>

Submitted: 09.07.2023 Accepted: 12.09.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 09.07.2023 Принята: 12.09.2023 Опубликовано: 30.10.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>
УДК 616.9+578.834.1]-06-085.275.2



Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19

Р.В. Масленников, Е.В. Васильева*, М.Л. Чипурик, П.А. Семикова, В.В. Семенец, Т.А. Русскова, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования. Синдром выброса цитокинов (СВЦ) является опасным осложнением новой корона-вирусной инфекции (COVID-19). Целью исследования было сравнить эффективность сарилумаба (группа «SAR») и тоцилизумаба (группа «ТОС») в лечении этого осложнения COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с COVID-19, имевшие содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови > 60 мг/л.

Результаты. В группу «SAR» были включены 24 пациента, в группу «ТОС» — 27 пациентов. Кроме того, 47 пациентов с СВЦ не получали антицитокиновой терапии (группа «CON»). Смертность в группах «SAR» и «ТОС» была ниже, чем в группе «CON» (12,5 и 14,8 % vs. 31,9 %; $p = 0,021$ и $p = 0,031$), без значимых различий между группами «SAR» и «ТОС» ($p = 0,389$). Пациенты группы «SAR», в отличие от пациентов группы «ТОС», реже нуждались в госпитализации в отделение реанимации, чем пациенты группы «CON» (16,7 и 25,9 % vs. 46,3 %; $p = 0,013$ и $p = 0,077$). Через 7–10 дней после введения тоцилизумаба/сарилумаба значимое увеличение насыщения артериальной крови кислородом наблюдалось у пациентов в группах «SAR» и «ТОС» ($p = 0,001$ и $p = 0,004$; больше в группе «SAR», $p = 0,022$), но не за тот же период в группе «CON» ($p = 0,764$). Снижение уровня СРБ через 7–10 дней после введения препарата было больше в группах «SAR» и «ТОС», чем в группе «CON» ($p = 0,016$ и $p < 0,011$), без значимых различий между группами «SAR» и «ТОС» ($p = 0,236$).

Вывод. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении СВЦ при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, синдром выброса цитокинов, интерлейкин-6, тоцилизумаб, сарилумаб, цитокиновый шторм

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Масленников Р.В., Васильева Е.В., Чипурик М.Л., Семикова П.А., Семенец В.В., Русскова Т.А., Ивашкин В.Т. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

Sarilumab is not Inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19

Roman V. Maslennikov, Ekaterina V. Vasilieva*, Maxim L. Chipurik, Polina A. Semikova, Viktoria V. Semenets, Tatyana A. Russkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Cytokine release syndrome (CRS) is a dangerous complication of the new coronavirus infection (COVID-19). The study aimed to compare sarilumab (SAR group) with tocilizumab (TOC group) and patients without anticytokine treatment (CON group) in treatment of CRS in COVID-19.

Materials and methods. The retrospective real-life study included COVID-19 patients with C-reactive protein (CRP) level > 60 mg/L.

Results. We enrolled 24 patients in SAR group, 27 patients in TOC group and 47 patients in CON group. Mortality was lower in SAR and TOC groups than in CON group (12.5 and 14.8 % vs. 31.9 %; $p = 0.021$ and $p = 0.031$) with no difference between SAR and TOC groups ($p = 0.389$). SAR patients unlike TOC patients required intensive care unit admission less frequently than CON patients (16.7 and 25.9 % vs. 46.3 %; $p = 0.013$ and $p = 0.077$). An increase in oxygen saturation was observed in SAR and TOC groups ($p = 0.001$ and $p = 0.004$; greater in SAR group, $p = 0.022$), but not in CON group ($p = 0.764$) in 7–10 days after administration of these drugs. The decrease in CRP level was greater in SAR and TOC groups than in CON group ($p = 0.016$ and $p < 0.011$), with no difference between SAR and TOC groups ($p = 0.236$).

Conclusion. Sarilumab is not inferior to tocilizumab in COVID-19.

Keywords: coronavirus, cytokine release syndrome, interleukin-6, tocilizumab, sarilumab

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Maslennikov R.V., Vasilieva E.V., Chipurik M.L., Semikova P.A., Semenets V.V., Russkova T.A., Ivashkin V.T. Sarilumab is not inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом для мирового здравоохранения. Она может приводить к развитию множества осложнений, среди которых одним из самых опасных является синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), известный также как «цитокиновый шторм» [1–3]. Основная роль в его развитии, как считают, принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6) [2, 3]. Несколько исследований низкого качества показали эффективность антагониста ИЛ-6, тоцилизумаба, в лечении этого состояния при COVID-19 [4–6]. Полученные результаты послужили основанием для проведения серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), метаанализ которых подтвердил эти выводы [7–11].

Сарилумаб представляет собой другое моноклональное антитело против рецепторов ИЛ-6 [12], эффективность которого в лечении COVID-19 остается значительно менее изученной. Потенциальный эффект этого препарата был получен в результате проведения нескольких неконтролируемых исследований [13–15]. Крупное РКИ показало, что сарилумаб не влияет на прогноз больных COVID-19 с тяжелой пневмонией, которые требовали кислородной поддержки или искусственной вентиляции легких [16]. Однако основной точкой приложения данного препарата является не пневмония или дыхательная недостаточность, а «цитокиновый шторм», что может объяснить отрицательные результаты этого РКИ. Было заявлено несколько других РКИ сарилумаба, но среди них нет ни одного, которое бы сравнивало тоцилизумаб и сарилумаб [17].

Таким образом, эффективность сарилумаба в лечении COVID-19 остается недостаточно изученной, в частности, отсутствуют работы, сравнивающие его эффект с эффектом такого образцового антицитокинового препарата, как тоцилизумаб. Сравнение этих препаратов в лечении СВЦ при COVID-19 являлось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Мы провели открытое контролируемое ретроспективное исследование. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие для применения антицитокиновых препаратов off-label. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в Клинику внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета в период с апреля по июль 2020 г. с СВЦ, вызванным COVID-19, диагноз которого был установлен на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [18].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют общепризнанные критерии СВЦ при COVID-19. Согласно российским методическим рекомендациям по лечению COVID-19 [19], одним из основных показаний для назначения антицитокиновых препаратов при COVID-19 является уровень С-реактивного белка в крови (СРБ) выше 60 мг/л.

Таким образом, критериями включения в наше исследование были:

- возраст пациента старше 18 лет;
- лабораторно подтвержденный COVID-19 (положительный результат ПЦР назофарингеального мазка) или лабораторно неподтвержденный COVID-19 (отрицательный результат ПЦР назофарингеального мазка при наличии комплекса клинических, лучевых и эпидемиологических данных, делающих этот диагноз высоковероятным) [18, 19];
- отсутствие беременности;
- подписанное информированное согласие на применение препаратов off-label;
- уровень СРБ выше 60 мг/л.

Пациенты, которым были назначены антицитокиновые препараты иные, чем сарилумаб и тоцилизумаб, были исключены из исследования.

Пациентам тестируемой группы (группа «SAR») сарилумаб вводился подкожно однократно в дозе 200 мг.

В исследовании было две контрольные группы. В первую (группа «ТОС») были включены пациенты, которые получили тоцилизумаб однократно внутривенно в дозе 8 мг/кг. Вторую (группа «CON») составили те пациенты, которые соответствовали критериям включения, но не получили антицитокинового лечения (рис. 1, табл. 1).

Выбор антицитокинового препарата определялся наличием его в клинике. Если ни одного из препаратов не было в клинике, то пациент относился в группу «CON».

Пациенты во всех трех группах также получали противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную и гормональную терапию в соответствии с показаниями и противопоказаниями (табл. 2).

В качестве первичной контрольной точки рассматривалось выживание или смерть пациента.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Basic characteristics of patients included in the study

Характеристика пациентов <i>Patients' characteristics</i>	Группа «SAR» <i>SAR group</i> (n = 24)	Группа «ТОС» <i>TOC group</i> (n = 27)	Группа «CON» <i>CON group</i> (n = 47)	p		
				«SAR» vs. «ТОС»	«SAR» vs. «CON»	«ТОС» vs. «CON»
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [53–66]	59 [45–66]	62 [54–70]	0,842	0,540	0,100
Мужчины / Женщины, n <i>Male / Female, n</i>	14 / 10	14 / 13	23 / 24	0,642	0,453	0,809
Температура тела при поступлении, °C <i>Body temperature at admission, °C</i>	38,0 [37,4–38,2]	38,0 [37,5–38,5]	37,8 [37,4–38,3]	0,617	0,130	0,152
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	33,4 [29,4–34,7]	30,5 [24,9–32,7]	30,0 [26,4–33,3]	0,229	0,236	0,824
Длительность госпитализации, дни <i>Hospital stay, days</i>	17 [14–21]	20 [17–25]	16 [13–21]	0,154	0,492	0,019
Общая длительность заболевания, дни <i>Total duration of disease, days</i>	25 [22–29]	27 [22–31]	23 [20–29]	0,385	0,470	0,081
Смерть, n <i>Death, n</i>	3 (12,5 %)	4 (14,8 %)	15 (31,9 %)	0,389	0,021	0,039
Госпитализация в ОРИТ, n <i>Admission to ICU, n</i>	4 (16,7 %)	7 (25,9 %)	22 (46,8 %)	0,422	0,013	0,077
Потребность в ИВЛ, n <i>The need for mechanical ventilation, n</i>	3 (12,5 %)	6 (22,2 %)	15 (31,9 %)	0,363	0,075	0,373

Длительность госпитализации, общая длительность заболевания, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), изменение в значениях основных биомаркеров и респираторной функции в течение 7–10 дней после введения антицитокинового препарата были взяты как вторичные контрольные точки. Также была изучена частота выявления основных побочных эффектов (цитопении, вторичные инфекции, тромбозы, биомаркеры гепатотоксичности).

Значение основных биомаркеров оценивалось дважды: первая точка в группах «SAR» и «ТОС» была за 1–3 дня до введения антицитокинового препарата, а вторая — 7–10 дней после этого. После определения среднего дня госпитализации, в который пациентам из групп «ТОС» и «SAR» вводился антицитокиновый препарат, этот день ± 1 день использовался как первая точка в группе «CON», а день через 7–10 дней после этого — как вторая точка в этой группе.

Результаты представлены как *медиана [межквартильный размах]*. Исследуемые группы сравнивались между собой методами Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса для непрерывных переменных и с помощью критерия χ^2 — для категориальных переменных. Тест Вилкоксона использовался для оценки значимости изменений непрерывных переменных. Выживаемость пациентов изучалась с помощью модели Каплана — Мейера и теста Кокса. Значение $p \leq 0,050$ рассматривалось как критерий значимости. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 («TIBCO Software», США).

Результаты

В исследование были включены 24 пациента, получавших сарилумаб (группа «SAR»); 27 пациентов, получавших тоцилизумаб (группа «ТОС»); и 47 пациентов, которые не получали антицитокиновой терапии (группа «CON») (рис. 1). Не было значимой разницы между группами в возрасте

Таблица 2. Симптомы, сопутствующие заболевания и применяемые для лечения коронавирусной инфекции препараты у пациентов, получивших сарилумаб (группа «SAR») или тоцилизумаб (группа «TOC»), а также у пациентов, не получавших антицитокиновой терапии (группа «CON»)

Table 2. Symptoms, comorbidities and used drugs in patients who received sarilumab (SAR group), tocilizumab (TOC group) and who did not receive anticytokine treatment (CON group)

Симптомы, <i>n</i> <i>Symptoms, n</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>			<i>p</i>	
	«SAR» (<i>n</i> = 24)	«TOC» (<i>n</i> = 27)	«CON» (<i>n</i> = 47)	«SAR» vs. «TOC»	«SAR» vs. «CON»
Лихорадка / <i>Fever</i>	23	26	43	0,932	0,499
Кашель / <i>Cough</i>	14	18	29	0,539	0,784
Насморк / <i>Runny nose</i>	0	2	1	0,174	0,472
Боль в горле / <i>Sore throat</i>	0	1	0	0,341	–
Боль в груди / <i>Chest pain</i>	3	1	1	0,244	0,073
Одышка / <i>Dyspnea</i>	16	15	24	0,417	0,21
Головная боль / <i>Headache</i>	3	4	10	0,811	0,366
Потеря обоняния / <i>Anosmia</i>	1	1	0	0,932	0,159
Потеря вкуса / <i>Ageusia</i>	1	0	0	0,284	–
Слабость / <i>Fatigue</i>	22	26	41	0,483	0,576
Потеря аппетита / <i>Loss of appetite</i>	1	1	2	0,932	0,986
Боль в мышцах / <i>Myalgia</i>	1	0	1	0,284	0,623
Боль в суставах / <i>Arthralgia</i>	0	1	0	0,341	–
Боль в животе / <i>Abdominal pain</i>	0	0	0	–	–
Диарея / <i>Diarrhea</i>	4	3	6	0,565	0,655
Рвота / <i>Vomiting</i>	0	0	0	–	–
Хронические заболевания / <i>Chronic diseases</i>					
сердечно-сосудистой системы <i>cardio-vascular system</i>	10	17	21	0,128	0,809
дыхательной системы <i>respiratory system</i>	3	5	4	0,555	0,594
печени / <i>liver</i>	3	3	1	0,878	0,073
почек / <i>kidneys</i>	2	1	3	0,483	0,761
суставов / <i>rheumatic</i>	0	1	2	0,341	0,305
системы крови / <i>blood</i>	1	0	0	0,284	0,159
онкологические / <i>cancer</i>	1	1	2	0,932	0,986
сахарный диабет / <i>diabetes mellitus</i>	7	9	7	0,749	0,153
Препараты / <i>Drugs</i>					
дексаметазон / <i>dexamethasone</i>	23	24	43	0,357	0,499
азитромицин / <i>azithromycin</i>	14	17	35	0,735	0,164
моксифлоксацин / <i>moxifloxacin</i>	6	3	9	0,194	0,568
левофлоксацин / <i>levofloxacin</i>	6	13	16	0,088	0,436
амоксциллин/клавулат <i>amoxicillin/clavulanate</i>	3	4	5	0,811	0,815
меропенем / <i>meropenem</i>	5	11	10	0,126	0,966
цефтриаксон / <i>ceftriaxone</i>	11	16	24	0,338	0,677
кларитромицин / <i>clarithromycin</i>	0	1	1	0,341	0,472
гидроксихлорохин <i>hydroxychloroquine</i>	19	20	30	0,669	0,186
эноксапарин / <i>enoxaparin</i>	21	25	39	0,542	0,619

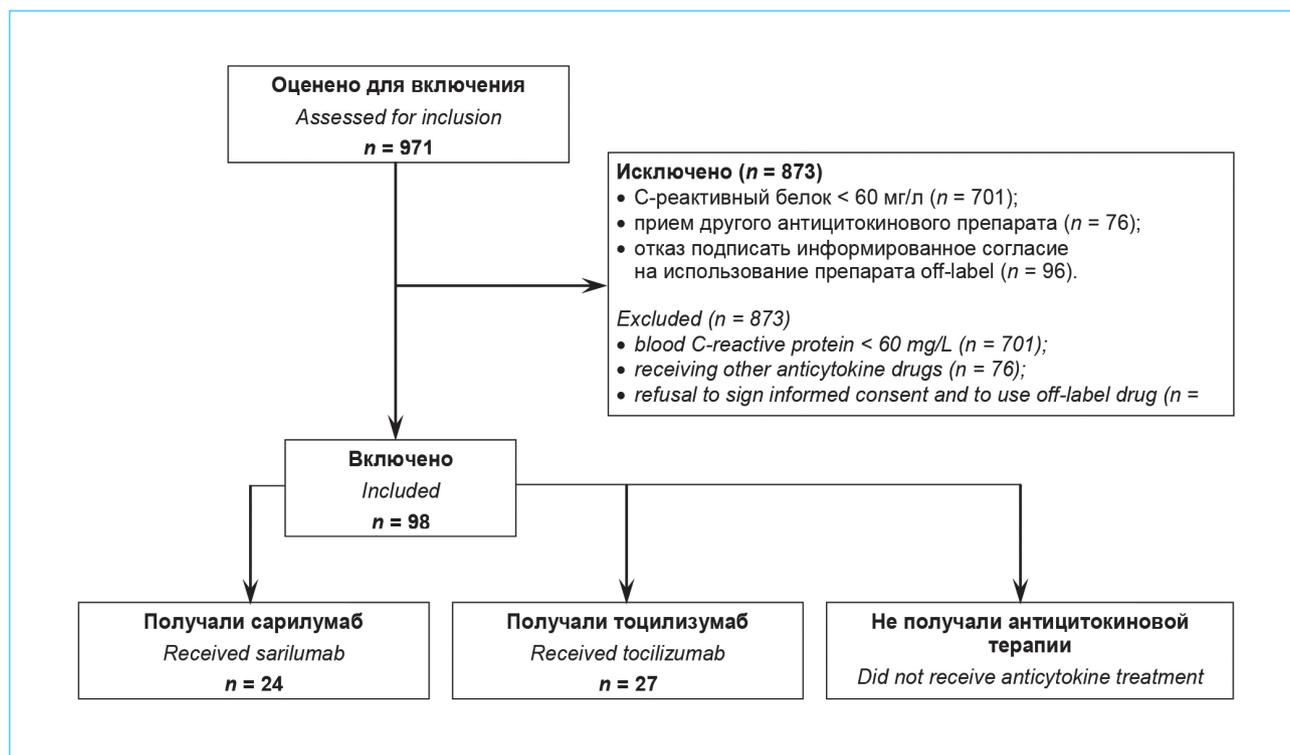


Рисунок 1. Блок-схема разделения пациентов, включенных в исследование, по группам

Figure 1. Flow chart for dividing patients included in the study into groups

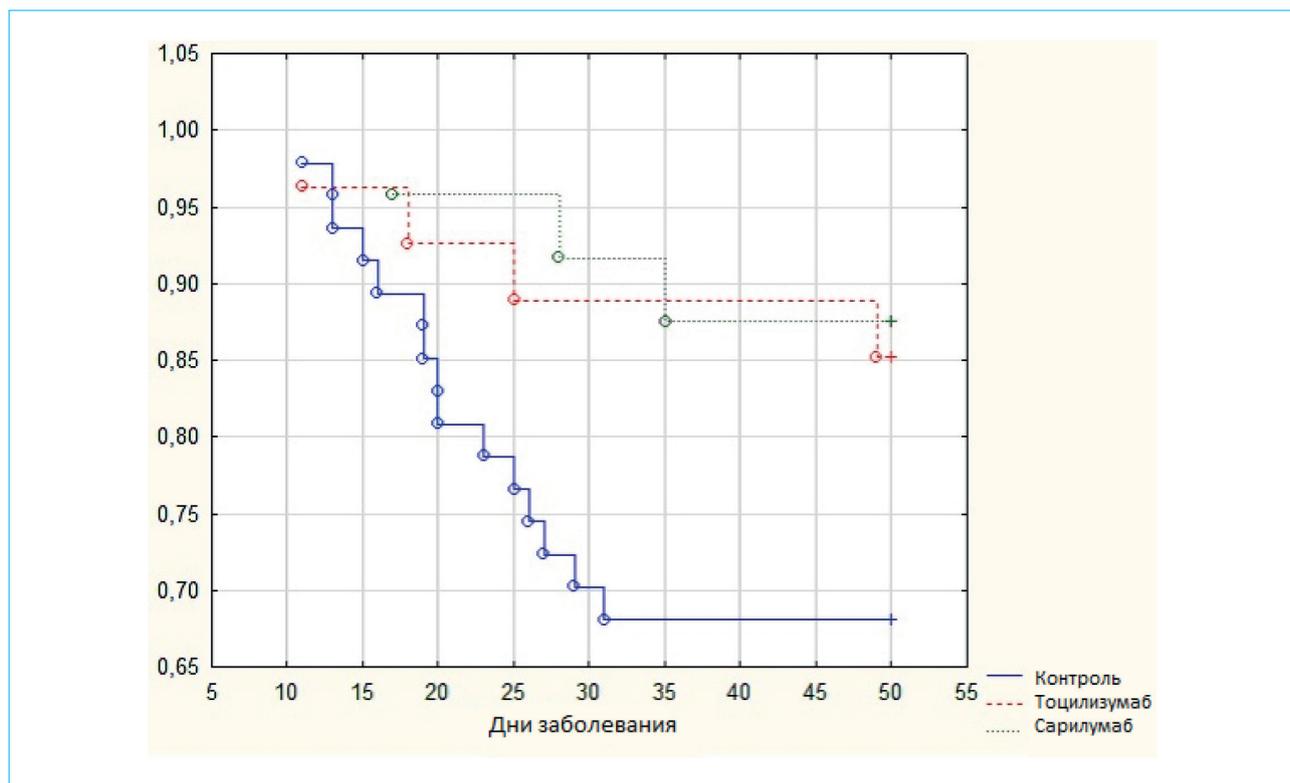


Рисунок 2. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 и синдромом высвобождения цитокинов, которые не получали антицитокиновой терапии («Контроль»), получали тоцилизумаб или сарилумаб

Figure 2. Survival curves for patients with COVID-19 and cytokine release syndrome who did not receive anticytokine treatment («Контроль»), received tocilizumab («Тоцилизумаб») and sarilumab («Сарилумаб»)

пациентов, индексе массы тела, температуре тела при поступлении, общей длительности болезни, частоте выявления различных симптомов COVID-19 и структуре коморбидности, а также частоте применения различных препаратов при лечении COVID-19 (табл. 1, 2). Пациенты, которые получали тоцилизумаб, имели большую длительность госпитализации, чем те, которые не получали антицитокиновые препараты. Пациенты, которые получали сарилумаб, реже, чем пациенты, не получавшие антицитокиновой терапии, были госпитализированы в ОРИТ. Разница между группами в потребности пациентов в ИВЛ не достигала пределов значимости (табл. 1).

Пациенты, которые получали тоцилизумаб и сарилумаб, имели лучшую выживаемость, чем те, которые не получали антицитокинового лечения (85,2 и 87,5 % vs. 68,1 %; $p = 0,021$ и $p = 0,039$). Не было значимой разницы в выживаемости между группами пациентов, которые получали тоцилизумаб и сарилумаб ($p = 0,389$) (рис. 2).

Регрессионный анализ Кокса показал, что применение сарилумаба является независимым предиктором благоприятного прогноза (отношение рисков (ОР) — 0,27; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,07–0,97), а наличие сахарного диабета (ОР = 4,29; 95% ДИ: 1,56–11,90) и возраст старше 60 лет (ОР = 5,32; 95% ДИ: 1,13–25,10) были, наоборот, независимыми факторами наступления неблагоприятного исхода заболевания.

Не было значимой разницы в значениях основных биомаркеров между группами пациентов до начала приема антицитокиновых препаратов (табл. 3). В результате приема антицитокиновых препаратов значимое снижение активности лактатдегидрогеназы в крови наблюдалось только в группе пациентов, получавших сарилумаб. Значимое увеличение насыщения крови кислородом наблюдалось только в группах пациентов, которые получали антицитокиновые препараты, причем оно было выше в группе сарилумаба. Значимое снижение температуры тела, концентрации в крови СРБ и фибриногена, увеличение активности АЛТ и количества лимфоцитов и тромбоцитов наблюдалось во всех группах. Однако снижение количества СРБ в крови у пациентов, которые получили антицитокиновые препараты, было выше, чем у тех, кто их не получил, без значимой разницы между группами «SAR» и «ТОС». Максимальное снижение уровня фибриногена в крови наблюдалось в группе тоцилизумаба, а максимальное увеличение количества лимфоцитов в крови — в группе сарилумаба. Не было значимой разницы между группами пациентов в высоте температуры тела, количестве лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, уровнях D-димера, АЛТ и АСТ в крови через 7–10 дней после введения антицитокиновых препаратов (табл. 3).

Через 7–10 дней после введения сарилумаба половина получивших его пациентов не нуждалась более в кислородной поддержке. При этом в группе

тоцилизумаба потребность пациентов в кислородной поддержке значимо не изменилась. В группе же пациентов, не получавших антицитокиновой терапии, наблюдались разнонаправленные изменения: 23,4 % пациентам потребовалась ИВЛ, 19,1 % пациентам уже не требовалась кислородная поддержка, потребность же в ней у других пациентов значимо не изменилась (табл. 3).

Количество пациентов, у которых была потребность в пребывании в прон-положении, через 7–10 дней после приема антицитокинового препарата значимо не изменилось в группах тоцилизумаба и сарилумаба и увеличилось в группе пациентов, которые не получили антицитокиновый препарат (табл. 3).

Введение антицитокиновых препаратов не привело к развитию инъекционных реакций и развитию цитопений. Тромбоземболия легочной артерии, острое повреждение почек и признаки повреждения печени одинаково часто выявлялись во всех группах пациентов. Неосложненная инфекция мочевых путей чаще выявилась в группе пациентов, получивших сарилумаб (табл. 4).

Обсуждение

Лечение тяжелой COVID-19 остается большой проблемой. Одним из факторов, приводящих таких больных к смерти, является СВЦ [1–3]. Несмотря на отрицательные результаты первых РКИ [20, 21], серия метаанализов этих и других исследований показала, что тоцилизумаб эффективен в лечении этого осложнения данной инфекции [7–11].

В отличие от тоцилизумаба, сарилумаб как препарат для лечения COVID-19 был изучен значительно меньше. Несмотря на воодушевляющие результаты неконтролируемых исследований [13–15], крупное РКИ не выявило его значимого эффекта при COVID-19 [16]. Однако, как было замечено в начале нашей статьи, причиной этому могло быть то, что критерием включения в том исследовании была дыхательная недостаточность, в то время как точкой приложения данного препарата является «цитокиновый шторм». При этом медианное значение СРБ в крови в упомянутом исследовании было в 1,5 раза меньше, чем в нашей работе. Также следует напомнить, что первые РКИ тоцилизумаба также дали отрицательные результаты [20, 21], несмотря на положительное заключение последующих исследований и метаанализов [7–11].

К сожалению, общепризнанных критериев СВЦ нет. Идеальным его биомаркером могло бы стать содержание в крови провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, но эти тесты дороги и недоступны в практическом здравоохранении. Мы использовали в этом качестве концентрацию СРБ в крови, так как этот белок считается основным показателем воспаления и доступен для анализа во всех клиниках мира.

Таблица 3. Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов
Table 3. Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs

Параметр / Parameter	SAR (n = 24)			TOC (n = 27)			CON (n = 47)			p	
	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	SAR vs. TOC	SAR vs. CON
										Точка 2 Point 2	Точка 1 Point 1
Объем пораженной легочной ткани, %	46 [38–50]	38 [31–50]	0,146	50 [44–63]	50 [38–63]	0,641	44 [35–63]	38 [28–61]	0,056	Точка 2 Point 2 ****	Точка 2 Point 2 ****
Lung lesion volume, %	184 [134–237]	5 [3–10]	<0,001	146 [93–214]	3 [2–9]	<0,001	138 [103–169]	14 [4–49]	<0,001	0,039	0,942
C-реактивный белок, мг/л	88 [85–93]	96 [93–97]	0,001	90 [82–92]	92 [85–95]	0,004	91 [85–94]	94 [74–97]	0,764	0,236	0,016
C-reactive protein, mg/L	37,8 [37,1–38,3]	36,6 [36,4–36,6]	<0,001	37,4 [36,7–37,8]	36,6 [36,5–36,8]	<0,001	37,5 [36,7–38,0]	36,6 [36,4–36,7]	<0,001	0,022	0,557
Насыщение крови кислородом, %	7,0 [6,3–9,1]	3,8 [3,3–4,3]	<0,001	7,2 [5,6–9,0]	3,0 [2,3–3,7]	<0,001	7,3 [5,6–8,4]	4,4 [3,2–6,0]	<0,001	0,126	0,120
Oxygen saturation, %	0,7 [0,3–3,6]	1,4 [0,4–6,0]	0,925	1,0 [0,6–1,2]	1,4 [1,0–4,7]	0,715	1,0 [0,6–2,4]	1,9 [1,1–2,2]	0,180	0,954	0,786
Температура тела, °C	8,1 [6,8–10,4]	9,8 [6,9–12,5]	0,153	7,8 [4,9–12,0]	8,9 [6,4–12,6]	0,381	7,0 [5,6–8,4]	11,1 [7,0–14,1]	<0,001	0,623	0,508
Body temperature, °C	6,0 [4,2–7,6]	6,7 [3,9–8,6]	0,838	6,6 [4,8–9,1]	5,9 [4,5–10,3]	0,866	5,5 [4,2–8,0]	7,7 [4,2–11,8]	0,001	0,807	0,232
Фибриноген, г/л	0,9 [0,6–1,3]	1,6 [1,3–2,2]	0,025	0,9 [0,6–1,2]	1,2 [0,7–1,8]	0,032	0,8 [0,6–1,1]	1,4 [0,7–2,0]	<0,001	0,026	0,188
Fibrinogen, g/L	224 [173–311]	304 [249–428]	0,008	195 [174–267]	273 [207–364]	0,012	230 [189–268]	283 [206–439]	0,005	0,066	0,279
D-димер, мг/л	95 [90–103]	86 [78–99]	0,066	88 [77–104]	85 [70–91]	0,026	87 [81–108]	82 [71–97]	0,009	0,214	0,346
D-dimer, mg/L*	48 [28–60]	66 [54–122]	0,024	31 [25–44]	71 [39–136]	<0,001	36 [24–60]	56 [34–84]	0,014	0,961	0,058
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	42 [31–53]	31 [21–45]	0,066	39 [26–54]	35 [24–48]	0,563	46 [29–71]	56 [34–84]	0,001	0,466	0,397
White blood cells, 10 ⁹ /L	638 [487–854]	521 [434–745]	0,037	779 [539–939]	633 [518–1020]	0,426	673 [500–907]	492 [354–868]	0,081	0,043	0,750
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л											
Neutrophils, 10 ⁹ /L											
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л											
Lymphocytes, × 10 ⁹ /L											
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л											
Platelets, × 10 ⁹ /L											
Креатинин, мкмоль/л											
Creatinine, umol/L											
АЛТ, МЕ/л											
ALT, U/L											
АСТ, МЕ/л											
AST, U/L											
ЛДГ, МЕ/л											
LDH, U/L											

Продолжение таблицы 3. Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов
Continuation of Table 3. Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs

Интерлейкин-6, пг/мл* Interleukin-6, pg/mL*	65 [36–122]	19 [18–25]	0,500	70 [41–111]	81 [47–148]	0,953	–	–	0,723	0,351	–	–
Кислородная поддержка без ИВЛ, n	21 (87,5 %)	9 (37,5 %)	0,001	18 (66,7 %)	16 (59,3 %)	0,573	33 (70,2 %)	13 (27,7 %)	<0,001	0,121	0,396	0,007
Supplemental oxygen, n	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–	0 (0,0 %)	3 (11,1 %)	0,075	0 (0,0 %)	11 (23,4 %)	<0,001	0,093	0,010	0,194
Mechanical ventilation, n	3 (12,5 %)	15 (62,5 %)	0,001	9 (33,3 %)	8 (29,6 %)	0,770	14 (29,8 %)	23 (48,9 %)	0,057	0,019	0,278	0,105
Самостоятельное дыхание без кислородной поддержки, n	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)	0,683	5 (18,5 %)	3 (11,1 %)	0,444	5 (10,6 %)	14 (29,8 %)	0,021	0,878	0,106	0,066
No respiratory support, n												
Прон-позиция, n												
Prone position, n												

Примечание: SAR – группа пациентов, получавших сарилумаб; ТОС – группа пациентов, получавших тоцилизумаб; CON – группа пациентов, не получавших антицитокиновых препаратов; Точка 1 – 1–3 дня до приема антицитокиновых препаратов или эквивалентные дни в группе CON; * – интерлейкин-6 и D-димер были исследованы не у всех пациентов; ** – разница между точками 1 и 2; *** – разница между всеми группами в точке 1; **** – разница между определенными группами в точке 2.

Note: SAR – group of patients treated with sarilumab; ТОС – group of patients treated with tocilizumab; CON – group of patients who did not receive anticytokine drugs; Point 1 – 1–3 days before taking anticytokine drugs or equivalent days in the CON group; * – interleukin-6 and D-dimer were not studied in all patients; ** – difference between points 1 and 2; *** – difference between all groups at point 1; **** – the difference between certain groups at point 2.

В нашем исследовании было показано, что смертность от COVID-19 в группе пациентов, принимавших сарилумаб, была ниже, чем в контрольной группе, не получавшей антицитокиновой терапии, и значимо не отличалась от смертности пациентов, получивших тоцилизумаб.

Тоцилизумаб и сарилумаб показали близкие эффекты в подавлении системного воспаления при COVID-19, биомаркером которого выступал СРБ.

Состояние дыхательной функции в течение недели после введения антицитокиновых препаратов в разных группах менялось по-разному. Среди пациентов, которые не получали антицитокиновые препараты, имела место двунаправленная динамика: дыхательная функция у четверти из них улучшилась и они перестали нуждаться в кислородной поддержке; у другой же четверти наблюдалось ухудшение дыхательной функции, что потребовало проведения ИВЛ и перевод в прон-позицию. У большинства пациентов, получавших тоцилизумаб, состояние дыхательной функции было относительно стабильным. Среди пациентов, получивших сарилумаб, наблюдалась, в основном, положительная динамика состояния дыхательной функции, выраженная в увеличении числа больных, в дальнейшем не нуждавшихся в кислородной поддержке.

Применение сарилумаба и тоцилизумаба не сопровождалось развитием постинъекционных реакций и других значимых побочных эффектов. Развитие неосложненной инфекции мочевых путей у небольшого количества пациентов в группе принимавших сарилумаб не оказало значимого влияния на течение заболевания. Возможно, низкая частота развития вторичных инфекций и отсутствие цитопений, характерных осложнений применения антицитокиновых препаратов, в нашем исследовании объясняются тем, что пациенты, наряду с этими препаратами, также принимали антибактериальные средства и стимулирующие гемопоэз глюкокортикоиды.

Сильная сторона нашей работы состоит в том, что это первое исследование, сравнивающее эффекты сарилумаба и значительно лучше изученного тоцилизумаба в лечении COVID-19.

К ограничениям нашего исследования относится то, что оно является ретроспективным и нерандомизированным, поэтому, несмотря на то что исследуемые группы были сравнимы по основным параметрам на момент включения пациентов в исследование, нельзя полностью исключить погрешности отбора при его проведении.

Заключение

Наше исследование показало, что сарилумаб как минимум так же, а возможно – и более эффективен, чем тоцилизумаб, в лечении СВЦ при COVID-19. Для верификации этого утверждения требуется дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований.

Таблица 4. Осложнения COVID-19 и нежелательные последствия его лечения у пациентов, получивших сарилумаб, тоцилизумаб и не получивших антицитокиновой терапии (количество человек)

Table 4. Complications of COVID-19 and adverse events of its treatment in patients who received sarilumab, tocilizumab and did not receive anticytokine drugs (number of persons)

Осложнения <i>Complications</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>			<i>p</i>		
	SAR <i>n</i> = 24	TOC <i>n</i> = 27	CON <i>n</i> = 47	SAR vs. TOC	SAR vs. CON	TOC vs. CON
Тромбоэмболия легочной артерии <i>Pulmonary embolism</i>	2 (8,3 %)	3 (11,1 %)	8 (17,0 %)	0,739	0,320	0,492
Острое повреждение почек <i>Acute kidney injury</i>	3 (12,5 %)	4 (14,8 %)	3 (6,4 %)	0,811	0,381	0,233
Внелегочные инфекции <i>Extrapulmonary infections</i>	4 (16,7 %)**	2 (7,4 %)**	0 (0,0 %)	0,306	0,004	0,059
АЛТ > ВГН <i>ALT > ULN</i>	20 (83,3 %)	16 (59,3 %)	31 (66,0 %)	0,060	0,124	0,649
АЛТ > 3 ВГН <i>ALT > 3 ULN</i>	8 (33,3 %)	10 (37,0 %)	12 (25,5 %)	0,782	0,489	0,298
АЛТ > 10 ВГН <i>ALT > 3 ULN</i>	3 (12,5 %)	2 (7,4 %)	6 (12,8 %)	0,542	0,975	0,474
Лабораторные признаки холестаза* <i>Laboratory signs of cholestasis*</i>	0 (0,0 %)	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	0,341	—	0,192

Примечание: ВГН — верхняя граница нормы; * — увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы выше ВГН; ** — неосложненная мочевиная инфекция.

Note: ULN — upper limit of normal; * — increase in the activity of gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase above ULN; ** — uncomplicated urinary infection.

Литература / References

- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
- Hirano T., Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731–3. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Alzghari S.K., Acuña V.S. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: A systematic review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104380
- Cortegiani A., Ippolito M., Greco M., Granone V., Protti A., Gregoretto C., et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: A systematic review. *Pulmonology.* 2021;27(1):52–66. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: A rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e742–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445
- Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2021;14(8):1001–9. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.06.004
- Sarfraz A., Sarfraz Z., Sarfraz M., Aftab H., Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: A meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):890–7. DOI: 10.3906/sag-2010-131
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J., Fisher D., Higgins J.P.T., Spiga F., et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
- Klopfenstein T., Gendrin V., Gerazime A., Conrozier T., Balblanc J.C., Royer P.Y., et al. Systematic review and subgroup meta-analysis of randomized trials to determine tocilizumab's place in COVID-19 pneumonia. *Infect Dis Ther.* 2021;10(3):1195–213. DOI: 10.1007/s40121-021-00488-6
- Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210310

13. *Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L., Alivernini S., Tolusso B., Perniola S., et al.* Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100553. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
14. *Benucci M., Giannasi G., Cecchini P., Gobbi F.L., Damiani A., Grossi V., et al.* COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J Med Virol*. 2020;92(11):2368–70. DOI: 10.1002/jmv.26062
15. *Montesarchio V., Parella R., Tommelli C., Bianco A., Manzillo E., Fraganza F., et al.* Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001089. DOI: 10.1136/jitc-2020-001089
16. *Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group.* Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522–32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
17. *Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T.* A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):615–26. DOI: 10.1080/14712598.2021.1847269
18. *World Health Organization.* Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
19. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Version 8 (09/03/2020). (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
20. *Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–44. DOI: 10.1056/nejmoa2028836
21. *Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group.* Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Васильева Екатерина Вячеславовна* — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.vasiliva@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

Чипурик Максим Леонидович — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: chipurik2000@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastrology and Enterology, Director of the Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Ekaterina V. Vasilieva* — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dr.vasiliva@yandex.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

Maxim L. Chipurik — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: chipurik2000@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Семикова Полина Андреевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: semikovapolina@icloud.com;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

Семенец Виктория Владимировна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: vikasemenets2000@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

Русскова Татьяна Александровна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: russkova2000@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

Polina A. Semikova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: semikovapolina@icloud.com;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

Viktoria V. Semenets — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: vikasemenets2000@mail.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

Tatyana A. Russkova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: russkova2000@mail.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

Поступила: 17.02.2023 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 17.02.2023 Accepted: 31.03.2023 Published: 30.10.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>
UDC 616.9+578.834.1]-06-085.275.2



Sarilumab is not Inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19

Roman V. Maslennikov, Ekaterina V. Vasilieva*, Maxim L. Chipurik, Polina A. Semikova, Viktoria V. Semenets, Tatyana A. Russkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Cytokine release syndrome (CRS) is a dangerous complication of the new coronavirus infection (COVID-19). The study aimed to compare sarilumab (SAR group) with tocilizumab (TOC group) and patients without anticytokine treatment (CON group) in treatment of CRS in COVID-19.

Materials and methods. The retrospective real-life study included COVID-19 patients with C-reactive protein (CRP) level > 60 mg/L.

Results. We enrolled 24 patients in SAR group, 27 patients in TOC group and 47 patients in CON group. Mortality was lower in SAR and TOC groups than in CON group (12.5 and 14.8 % vs. 31.9 %; $p = 0.021$ and $p = 0.031$) with no difference between SAR and TOC groups ($p = 0.389$). SAR patients unlike TOC patients required intensive care unit admission less frequently than CON patients (16.7 and 25.9 % vs. 46.3 %; $p = 0.013$ and $p = 0.077$). An increase in oxygen saturation was observed in SAR and TOC groups ($p = 0.001$ and $p = 0.004$; greater in SAR group, $p = 0.022$), but not in CON group ($p = 0.764$) in 7–10 days after administration of these drugs. The decrease in CRP level was greater in SAR and TOC groups than in CON group ($p = 0.016$ and $p < 0.011$), with no difference between SAR and TOC groups ($p = 0.236$).

Conclusion. Sarilumab is not inferior to tocilizumab in COVID-19.

Keywords: coronavirus, cytokine release syndrome, interleukin-6, tocilizumab, sarilumab

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Maslennikov R.V., Vasilieva E.V., Chipurik M.L., Semikova P.A., Semenets V.V., Russkova T.A., Ivashkin V.T. Sarilumab is not Inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19

Р.В. Масленников, Е.В. Васильева*, М.Л. Чипурик, П.А. Семикова, В.В. Семенец, Т.А. Русскова, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования. Синдром выброса цитокинов (СВЦ) является опасным осложнением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Целью исследования было сравнить эффективность сарилумаба (группа «SAR») и тоцилизумаба (группа «TOC») в лечении этого осложнения COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с COVID-19, имевшие содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови > 60 мг/л.

Результаты. В группу «SAR» были включены 24 пациента, в группу «TOC» — 27 пациентов. Кроме того, 47 пациентов с СВЦ не получали антицитокиновой терапии (группа «CON»). Смертность в группах «SAR» и «TOC» была ниже, чем в группе «CON» (12,5 и 14,8 % vs. 31,9 %; $p = 0,021$ и $p = 0,031$), без значимых различий между группами «SAR» и «TOC» ($p = 0,389$). Пациенты группы «SAR», в отличие от пациентов группы «TOC», реже нуждались в госпитализации в отделение реанимации, чем пациенты группы «CON» (16,7 и 25,9 % vs. 46,3 %; $p = 0,013$ и $p = 0,077$). Через 7–10 дней после введения тоцилизумаба/сарилумаба значимое увеличение насыщения артериальной крови кислородом наблюдалось у пациентов в группах «SAR» и «TOC» ($p = 0,001$ и $p = 0,004$; больше в группе «SAR», $p = 0,022$), но не за тот же период в группе «CON» ($p = 0,764$). Снижение уровня СРБ через 7–10 дней после введения препарата было больше в группах «SAR» и «TOC», чем в группе «CON» ($p = 0,016$ и $p < 0,011$), без значимых различий между группами «SAR» и «TOC» ($p = 0,236$).

Вывод. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении СВЦ при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, синдром выброса цитокинов, интерлейкин-6, тоцилизумаб, сарилумаб, цитокиновый шторм

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Масленников Р.В., Васильева Е.В., Чипурик М.Л., Семикова П.А., Семенец В.В., Русскова Т.А., Ивашкин В.Т. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-7-13> *Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

Introduction

The new coronavirus infection (COVID-19) has become a new challenge for medicine. It can have some severe complications, among which the cytokine release syndrome is one of the most dangerous [1–3]. The main role in its development has interleukin-6 (IL-6) [2, 3]. Several studies of low quality have shown effectiveness of IL-6 antagonist tocilizumab in its treatment [4–6]. This was the basis for a series of randomized controlled trials (RCT), meta-analyses of which confirmed that tocilizumab is effective in COVID-19 [7–11].

Sarilumab is another monoclonal antibody against IL-6 receptors [12] whose effectiveness in COVID-19 has been much less studied. The potential effect of this drug on COVID-19 has been described in some uncontrolled studies [13–15]. A large RCT showed that sarilumab had no significant effect on the prognosis of patients with COVID-19 pneumonia who required oxygen supplementation or mechanical ventilation [16]. However, the main target of this drug is not pneumonia or respiratory failure, but the cytokine release syndrome. This may explain the negative result of this study. Several other RCTs investigating the effect of sarilumab on COVID-19 have been claimed, but none of these data compare sarilumab with tocilizumab [17].

Thus, the efficacy of sarilumab in the treatment of COVID-19 remains poorly understood, and there are no studies comparing its efficacy and safety with tocilizumab, which became the aim of our work.

Materials and methods

This was a retrospective real-life open off-label study. All patients signed an informed consent for the use of off-label drugs. The study was approved by the local ethical committee of Sechenov University.

The study included patients admitted to the Clinic of internal diseases, gastroenterology and hepatology with suspected COVID-19 in accordance with the recommendations of the

World health organization [18] from April to July 2020 and had cytokine release syndrome. Unfortunately, there are no generally accepted criteria for cytokine release syndrome. According to Russian clinical guidelines [19], the indication for prescribing anticytokine drugs in COVID-19 was C-reactive protein (CRP) level above 60 mg/L. Thus, the criteria for inclusion in the study were: age over 18 years; laboratory-confirmed COVID-19 (a positive result of PCR on nasopharyngeal swab) or suspected COVID-19 (based on the complex of clinical, radiological and epidemiological data) [18, 19]; the absence of pregnancy; the signing of informed consent to the administration of drugs off-label; CRP level above 60 mg/L. Patients used other anticytokine drugs (except tocilizumab and sarilumab) were excluded.

To patients in the test group (SAR group), sarilumab was administered subcutaneously at a single dose of 200 mg.

There were two control groups. The first group consisted of patients who were administered tocilizumab once intravenously at a dose of 8 mg/kg (TOC group). The second group included patients who did not receive anticytokine treatment (CON group) (Table 1, Figure 1).

The choice of the anticytokine drugs was determined by their availability in the Clinic. If these drugs were not available, anticytokine treatment was not performed and this patient was included in the control group without anticytokine treatment (CON group).

Patients in all the groups also received antiviral, antibacterial, anticoagulant, and dexamethasone treatment according to indications and contraindications (Table 2).

Survival or death of the patient was considered as the final outcome.

Duration of hospitalization, total duration of the disease, the incidence of admission to intensive care unit and mechanical ventilation, the change in the values of key biomarkers and respiratory function in 7–10 days after administration of anticytokine drug were considered as additional outcomes. The main side effects (cytopenia,

Table 1. Basic characteristics of patients included in the study**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Patients' characteristics <i>Характеристика пациентов</i>	SAR group <i>Группа «SAR»</i> (n = 24)	TOC group <i>Группа «TOC»</i> (n = 27)	CON group <i>Группа «CON»</i> (n = 47)	<i>p</i>		
				«SAR» vs. «TOC»	«SAR» vs. «CON»	«TOC» vs. «CON»
Age, years <i>Возраст, лет</i>	59 [53–66]	59 [45–66]	62 [54–70]	0.842	0.540	0.100
Male / Female, n <i>Мужчины / Женщины, n</i>	14 / 10	14 / 13	23 / 24	0.642	0.453	0.809
Body temperature at admission, °C <i>Температура тела при поступлении, °C</i>	38.0 [37.4–38.2]	38.0 [37.5–38.5]	37.8 [37.4–38.3]	0.617	0.130	0.152
Body mass index, kg/m ² <i>Индекс массы тела, кг/м²</i>	33.4 [29.4–34.7]	30.5 [24.9–32.7]	30.0 [26.4–33.3]	0.229	0.236	0.824
Hospital stay, days <i>Длительность госпитализации, дни</i>	17 [14–21]	20 [17–25]	16 [13–21]	0.154	0.492	0.019
Total duration of disease, days <i>Общая длительность заболевания, дни</i>	25 [22–29]	27 [22–31]	23 [20–29]	0.385	0.470	0.081
Death, n <i>Смерть, n</i>	3 (12.5 %)	4 (14.8 %)	15 (31.9 %)	0.389	0.021	0.039
Admission to ICU, n <i>Госпитализация в ОРИТ, n</i>	4 (16.7 %)	7 (25.9 %)	22 (46.8 %)	0.422	0.013	0.077
The need for mechanical ventilation, n <i>Потребность в ИВЛ, n</i>	3 (12.5 %)	6 (22.2 %)	15 (31.9 %)	0.363	0.075	0.373

secondary infections, thrombosis, increased transaminases, cholestasis) were also evaluated.

The value of the main biomarkers of the disease was evaluated at two points: the first point was 1–3 days before the administration of the anticytokine drug, and the second point was 7–10 days after their administration.

After determining the average day of hospitalization when an anticytokine drug was administered, this day of hospitalization ± 1 day was used as Point 1 for the group of patients who did not receive anticytokine drugs. The value of biomarkers 7–10 days after this Point 1 was considered as Point 2.

Results are presented as median [interquartile range]. The groups were compared out using Mann – Whitney and Kruskal – Wallis test for continuous data and χ^2 test for categorical data. Wilcoxon test was used to assess the changes in continuous biomarkers. Survival was assessed using the Kaplan – Meier estimator and

Cox's F-test. A $p \leq 0.050$ value was taken as the criterion for significance. Statistical calculations were performed using Statistica 10 (TIBCO Software, CA)

Results

The study included 24 patients who received sarilumab (SAR group), 27 patients who received tocilizumab (TOC group) and 47 patients who did not receive anticytokine therapy (CON group) (Fig. 1). There was no significant difference among patient groups in age, gender distribution, body mass index, body temperature at admission, total duration of disease, the incidence of symptoms of COVID-19 and comorbidities, and the frequency of taking other drugs used to treat COVID-19 (Tables 1, 2). Patients who received tocilizumab stayed in hospital longer than those who did not receive anticytokine treatment. Patients who received sarilumab unlike patients

Table 2. Symptoms, comorbidities and used drugs in patients who received sarilumab (SAR group), tocilizumab (TOC group) and who did not receive anticytokine treatment (CON group)

Таблица 2. Симптомы, сопутствующие заболевания и применяемые для лечения коронавирусной инфекции препараты у пациентов, получивших сарилумаб (группа «SAR») или тоцилизумаб (группа «TOC»), а также у пациентов, не получивших антицитокиновой терапии (группа «CON»)

Symptoms, <i>n</i> Симптомы, <i>n</i>	Groups of patients Группы пациентов			<i>p</i>	
	«SAR» (<i>n</i> = 24)	«TOC» (<i>n</i> = 27)	«CON» (<i>n</i> = 47)	«SAR» vs. «TOC»	«SAR» vs. «CON»
Fever / Лихорадка	23	26	43	0.932	0.499
Cough / Кашель	14	18	29	0.539	0.784
Runny nose / Насморк	0	2	1	0.174	0.472
Sore throat / Боль в горле	0	1	0	0.341	–
Chest pain / Боль в груди	3	1	1	0.244	0.073
Dyspnea / Одышка	16	15	24	0.417	0.21
Headache / Головная боль	3	4	10	0.811	0.366
Anosmia / Потеря обоняния	1	1	0	0.932	0.159
Ageusia / Потеря вкуса	1	0	0	0.284	–
Fatigue / Слабость	22	26	41	0.483	0.576
Loss of appetite / Потеря аппетита	1	1	2	0.932	0.986
Myalgia / Боль в мышцах	1	0	1	0.284	0.623
Arthralgia / Боль в суставах	0	1	0	0.341	–
Abdominal pain / Боль в животе	0	0	0	–	–
Diarrhea / Диарея	4	3	6	0.565	0.655
Vomiting / Рвота	0	0	0	–	–
Chronic diseases / Хронические заболевания					
cardio-vascular system сердечно-сосудистой системы	10	17	21	0.128	0.809
respiratory system дыхательной системы	3	5	4	0.555	0.594
liver / печени	3	3	1	0.878	0.073
kidneys / почек	2	1	3	0.483	0.761
rheumatic / суставов	0	1	2	0.341	0.305
blood / системы крови	1	0	0	0.284	0.159
cancer / онкологические	1	1	2	0.932	0.986
diabetes mellitus / сахарный диабет	7	9	7	0.749	0.153
Drugs / Препараты					
dexamethasone / дексаметазон	23	24	43	0.357	0.499
azithromycin / азитромицин	14	17	35	0.735	0.164
moxifloxacin / моксифлоксацин	6	3	9	0.194	0.568
levofloxacin / левофлоксацин	6	13	16	0.088	0.436
amoxicillin/clavulanate амоксциллин/клавулонат	3	4	5	0.811	0.815
meropenem / меропенем	5	11	10	0.126	0.966
ceftriaxone / цефтриаксон	11	16	24	0.338	0.677
clarithromycin / кларитромицин	0	1	1	0.341	0.472
hydroxychloroquine гидроксихлорохин	19	20	30	0.669	0.186
enoxaparin / энкосапарин	21	25	39	0.542	0.619

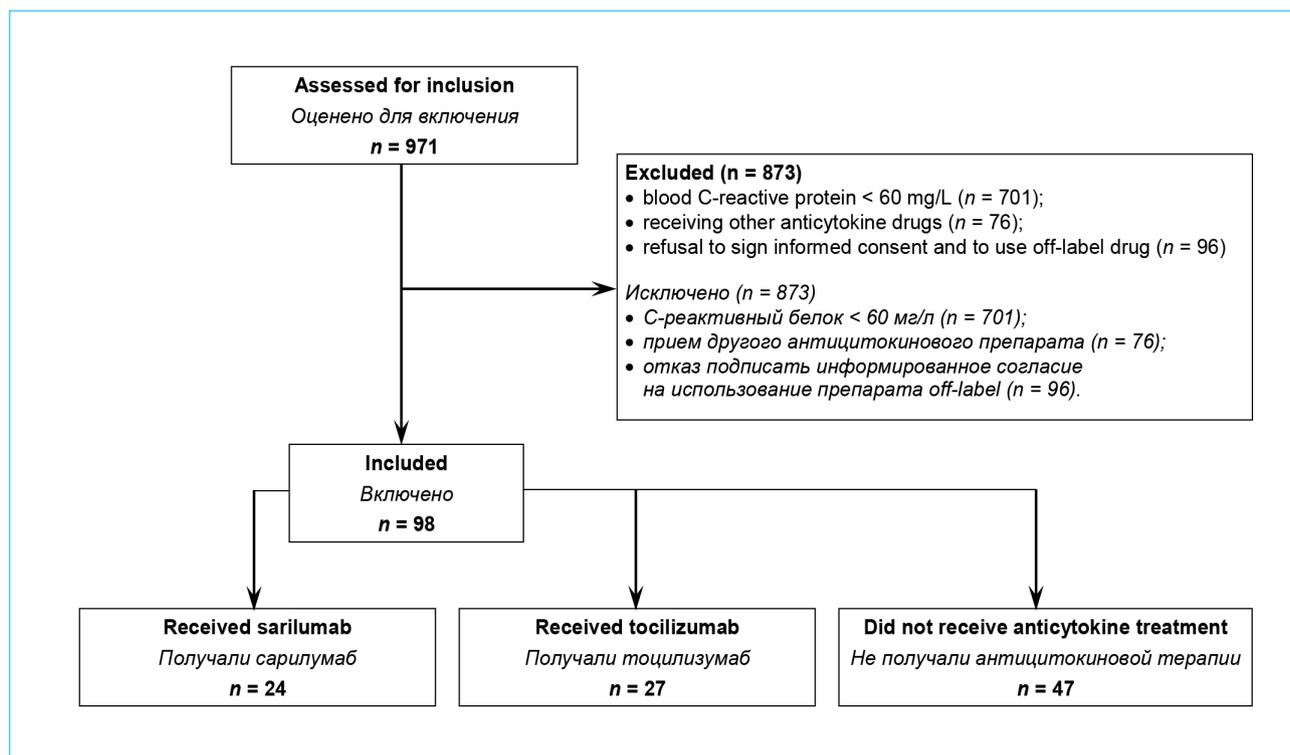


Figure 1. Flow chart for dividing patients included in the study into groups

Рисунок 1. Блок-схема разделения пациентов, включенных в исследование, по группам

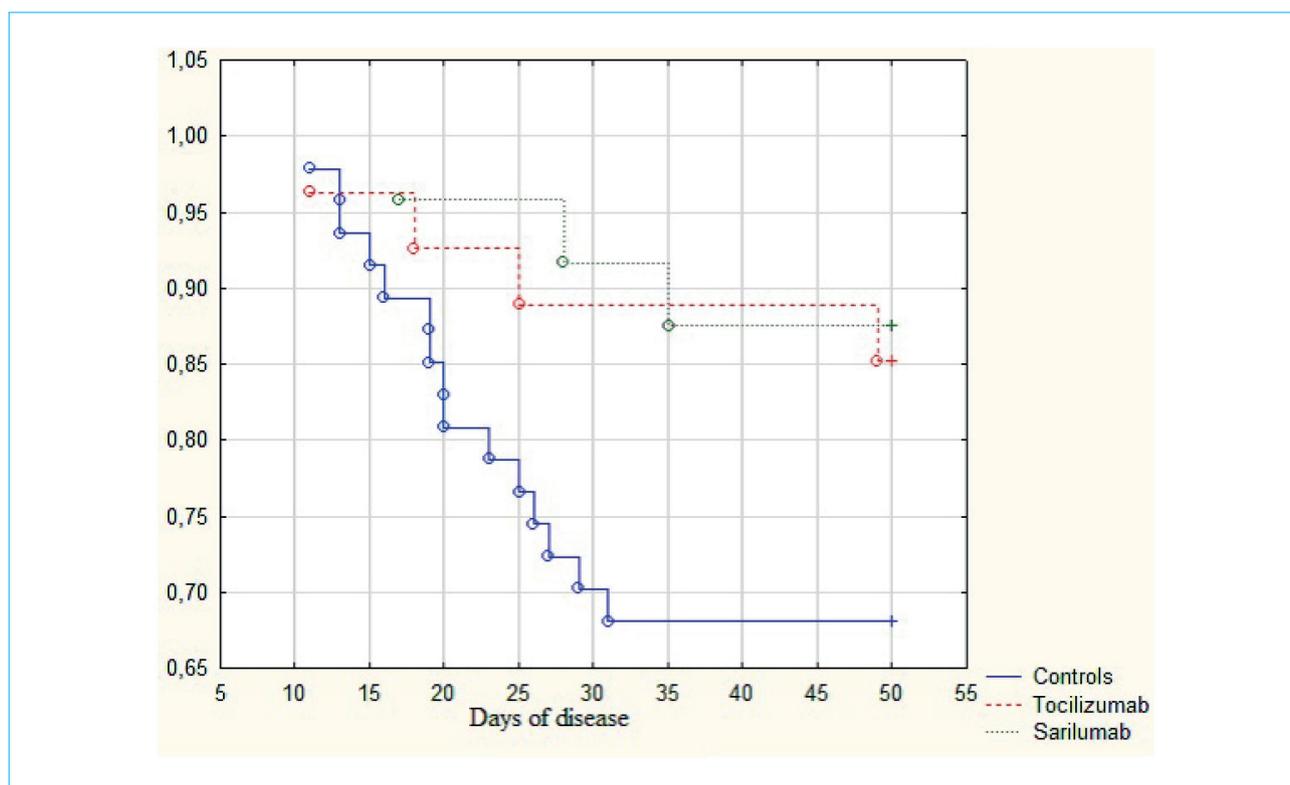


Figure 2. Survival curves for patients with COVID-19 and cytokine release syndrome who did not receive anticytokine treatment («Controls»), received tocilizumab («Tocilizumab») and sarilumab («Sarilumab»)

Рисунок 2. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 и синдромом высвобождения цитокинов, которые не получали антицитокиновой терапии (Controls), получали тоцилизумаб или сарилумаб

who received tocilizumab were less likely to require intensive care unit admission than patients who did not receive anticytokine drugs. The difference between groups in patients' need for mechanical ventilation did not reach the limits of significance (Table 1).

Patients who received tocilizumab or sarilumab had better survival rates than those who did not receive anticytokine treatment (85.2 and 87.5 % vs. 68.1 %; $p = 0.021$ and $p = 0.039$). There was no significant difference in mortality between the groups of patients treated with tocilizumab and sarilumab ($p = 0.389$) (Fig. 2).

Cox regression showed that taking sarilumab was an independent favorable prognostic factor (hazard ratio (HR) – 0.27; 95 % confidence interval (CI): 0.07–0.97), but diabetes mellitus (HR = 4.29; 95 % CI: 1.56–11.90) and the age over 60 years (HR = 5.32; 95 % CI: 1.13–25.10) were independent poor prognostic factors.

There was no significant difference between patient groups in the value of most biomarkers tested before anticytokine drug administration (Table 3). There was a significant decrease in the activity of lactate dehydrogenase only in the group of patients received sarilumab. A significant increase in oxygen saturation was observed only in the groups of patients receiving anticytokine drugs and this increase was higher in the group of patients receiving sarilumab. A significant decrease in body temperature, CRP and fibrinogen level, and an increase in alanine aminotransferase activity, lymphocyte and platelet count were in all groups of patients. However, the decrease in CRP levels in the groups with anticytokine drugs was significantly greater than in the group in which they were not used without a significant difference between SAR and TOC groups. The maximum decrease in fibrinogen level was observed in the group of patients receiving tocilizumab, and the maximum increase in oxygen saturation and lymphocyte count was in the group of patients receiving sarilumab. There was no significant difference between the groups of patients in body temperature, white blood cell, neutrophil and platelet count, creatinine and D-dimer level and transferase activity 7–10 days after administration of anticytokine drugs (Table 3).

In 7–10 days after anticytokine drug administration, half of patients no longer needed respiratory support (the O₂-mask) in the group of patients received sarilumab. There were no significant changes in the group of patients received tocilizumab. In the group of patients who did not receive anticytokine drugs, multidirectional changes were observed: 23.4 % of patients required mechanical ventilation, 19.1 % of patients no

longer needed respiratory support, and the others remained without significant changes (Table 3).

Seven-ten days after the administration of the anticytokine drug, the number of patients who needed to be in a prone position significantly increased among patients who did not receive anticytokine treatment, and did not significantly change in the groups of patients received anticytokine drugs (Table 3).

In patients who received anticytokine treatment, injection reactions and the development of cytopenias were not observed. There was no significant difference between patient groups in the frequency of detection of signs of pulmonary embolism, hepatotoxicity, and acute kidney injury after administration of these drugs. Uncomplicated urinary infection was more common in patients received sarilumab (Table 4).

Discussion

Treatment of severe COVID-19 remains a medical challenge. One of the factors determining mortality in COVID-19 is the development of cytokine release syndrome [1–3]. Despite the negative conclusions of the first RCTs [20, 21], a series of meta-analyses of the results of these and subsequent studies have shown that tocilizumab is effective in the treatment of this disease [7–11].

Unlike tocilizumab, sarilumab has been studied much less in COVID-19. Despite encouraging results from uncontrolled studies [13–15], a large RCT has not shown its significant effect in COVID-19 [16]. However, as it was noted in the Introduction section, this may be due to the fact that the inclusion criteria in that study was the need for supplemental oxygen or mechanical ventilation, while the point of action of this drug is a cytokine storm. This may be the reason for the negative result of that trial. The median CRP value in that study was 1.5 times lower than that in ours. In addition, it should be noted that the first RCTs investigating the effect of tocilizumab in COVID-19 also showed a negative result [20, 21], despite the positive conclusion of subsequent meta-analyses [7–11]. Results from other RCTs should be awaited, especially those that used cytokine release syndrome rather than respiratory failure as inclusion criteria.

Unfortunately, there is no generally accepted criterion for the development of cytokine release syndrome. Perhaps the ideal of these would be the level of pro-inflammatory cytokines, in particular IL-6, but these tests are expensive and are not yet available in most clinics. We used CRP as a biomarker for the development of this syndrome, because it is the main biomarker of inflammation

Table 3. Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs
Таблица 3. Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов

Parameter / Параметр	SAR (n = 24)			TOC (n = 27)			CON (n = 47)			p***	SAR vs. TOC	p	SAR vs. CON	TOC vs. CON
	Point 1 Точка 1	Point 2 Точка 2	p**	Point 1 Точка 1	Point 2 Точка 2	p**	Point 1 Точка 1	Point 2 Точка 2	p**					
Lung lesion volume, %	46 [38–50]	38 [31–50]	0.146	50 [44–63]	50 [38–63]	0.641	44 [35–63]	38 [28–61]	0.056	0.351	0.039	0.942	0.031	
Объем пораженной легочной ткани, %	184 [134–237]	5 [3–10]	<0.001	146 [93–214]	3 [2–9]	<0.001	138 [103–169]	14 [4–49]	<0.001	0.082	0.236	0.016	<0.001	
S-reactive protein, mg/L	88 [85–93]	96 [93–97]	0.001	90 [82–92]	92 [85–95]	0.004	91 [85–94]	94 [74–97]	0.764	0.198	0.022	0.241	0.563	
C-реактивный белок, мг/л	37.8 [37.1–38.3]	36.6 [36.4–36.6]	<0.001	37.4 [36.7–37.8]	36.6 [36.5–36.8]	<0.001	37.5 [36.7–38.0]	36.6 [36.4–36.7]	<0.001	0.372	0.126	0.557	0.305	
Body temperature, °C	7.0 [6.3–9.1]	3.8 [3.3–4.3]	<0.001	7.2 [5.6–9.0]	3.0 [2.3–3.7]	<0.001	7.3 [5.6–8.4]	4.4 [3.2–6.0]	<0.001	0.801	0.021	0.120	<0.001	
Температура тела, °C	0.7 [0.3–3.6]	1.4 [0.4–6.0]	0.925	1.0 [0.6–1.2]	1.4 [1.0–4.7]	0.715	1.0 [0.6–2.4]	1.9 [1.1–2.2]	0.180	0.824	0.954	0.786	0.710	
D-dimer, mg/L*	8.1 [6.8–10.4]	9.8 [6.9–12.5]	0.153	7.8 [4.9–12.0]	8.9 [6.4–12.6]	0.381	7.0 [5.6–8.4]	11.1 [7.0–14.1]	<0.001	0.392	0.623	0.508	0.293	
D-димер, мг/л*	6.0 [4.2–7.6]	6.7 [3.9–8.6]	0.838	6.6 [4.8–9.1]	5.9 [4.5–10.3]	0.866	5.5 [4.2–8.0]	7.7 [4.2–11.8]	0.001	0.739	0.807	0.232	0.391	
Neutrophils, × 10 ⁹ /L	0.9 [0.6–1.3]	1.6 [1.3–2.2]	0.025	0.9 [0.6–1.2]	1.2 [0.7–1.8]	0.032	0.8 [0.6–1.1]	1.4 [0.7–2.0]	<0.001	0.725	0.026	0.188	0.400	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	224 [173–311]	304 [249–428]	0.008	195 [174–267]	273 [207–364]	0.012	230 [189–268]	283 [206–439]	0.005	0.787	0.066	0.279	0.451	
Lymphocytes, × 10 ⁹ /L	95 [90–103]	86 [78–99]	0.066	88 [77–104]	85 [70–91]	0.026	87 [81–108]	82 [71–97]	0.009	0.168	0.214	0.346	0.657	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	48 [28–60]	66 [54–122]	0.024	31 [25–44]	71 [39–136]	<0.001	36 [24–60]	56 [34–84]	0.014	0.282	0.961	0.058	0.054	
ALT, U/L	42 [31–53]	31 [21–45]	0.066	39 [26–54]	35 [24–48]	0.563	46 [29–71]	56 [34–84]	0.001	0.274	0.466	0.397	0.827	
АЛТ, МЕ/л	638 [487–854]	521 [434–745]	0.037	779 [539–939]	633 [518–1020]	0.426	673 [500–907]	492 [354–868]	0.081	0.336	0.043	0.750	0.052	
AST, U/L														
АСТ, МЕ/л														
LDH, U/L														
ЛДГ, МЕ/л														

Continuation of Table 3. Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs
Продолжение таблицы 3. Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов

Interleukin-6, pg/mL* Интерлейкин-6, пг/мл*	65 [36–122]	19 [18–25]	0.500	70 [41–111]	81 [47–148]	0.953	–	–	0.723	0.351	–	–
Supplemental oxygen, n Кислородная поддержка без ИВЛ, n	21 (87.5 %)	9 (37.5 %)	0.001	18 (66.7 %)	16 (59.3 %)	0.573	33 (70.2 %)	13 (27.7 %)	<0.001	0.121	0.396	0.007
Mechanical ventilation, n ИВЛ, n	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	–	0 (0.0 %)	3 (11.1 %)	0.075	0 (0.0 %)	11 (23.4 %)	<0.001	0.093	0.010	0.194
No respiratory support, n Самостоятельное дыхание без кислородной поддержки, n	3 (12.5 %)	15 (62.5 %)	0.001	9 (33.3 %)	8 (29.6 %)	0.770	14 (29.8 %)	23 (48.9 %)	0.057	0.019	0.278	0.105
Prone position, n Прон-позиция, n	4 (16.7 %)	3 (12.5 %)	0.683	5 (18.5 %)	3 (11.1 %)	0.444	5 (10.6 %)	14 (29.8 %)	0.021	0.878	0.106	0.066

Note: SAR – group of patients treated with sarilumab; TOC – group of patients treated with tocilizumab; CON – group of patients who did not receive anticytokine drugs; Point 1 – 1–3 days before taking anticytokine drugs or equivalent days in the CON group; Point 2 – 7–10 days after taking anticytokine drugs or equivalent days in the CON group; * – interleukin-6 and D-dimer were not studied in all patients; ** – difference between points 1 and 2; *** – difference between all groups at point 1; **** – the difference between certain groups at point 2.

Примечание: SAR – группа пациентов, получавших сарилумаб; ТОС – группа пациентов, получавших тоцилизумаб; КОН – группа пациентов, не получавших антицитокиновых препаратов; Точка 1 – 1–3 дня до приема антицитокиновых препаратов или эквивалентные дни в группе КОН; Точка 2 – 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов или эквивалентные дни в группе КОН; * – интерлейкин-6 и D-димер были исследованы не у всех пациентов; ** – разница между точками 1 и 2; *** – разница между всеми группами в точке 1; **** – разница между определенными группами в точке 2.

and can be easily determined in all clinics of the world.

Mortality in the sarilumab group was also lower than in the control group and did not differ from mortality in the tocilizumab group in our study.

Tocilizumab and sarilumab showed the same effect in reducing level of the main inflammatory marker CRP.

Respiratory function changed differently in different groups during the first week after the administration of the anticytokine drug. The divergent changes was observed in the group that did not receive anticytokine drugs: respiratory function improved in a quarter of patients and they no longer needed for supplemental oxygen, and, on the contrary, it worsened in an other quarter: they began to need for mechanical ventilation and a transfer to a prone position. Stabilization of the respiratory function was in most patients received tocilizumab. While in the sarilumab group, there was mainly an improvement in respiratory function, which was manifested by an increase in the proportion of patients who did not need for supplemental oxygen.

The use of sarilumab and tocilizumab was not accompanied by the development of post-injection reactions and significant side effects. An increase in the proportion of patients with uncomplicated urinary infections in the sarilumab group did not have a significant effect on the course of their diseases. Perhaps the absence of the development of such complications characteristic of these drugs as secondary infections and cytopenias may be explained by the concomitant intake of antibacterial drugs and glucocorticoids, which stimulate hematopoiesis, preventing the development of cytopenias.

The strengths of our work are that this is the first study in which effect of sarilumab in COVID-19 has been compared with that of significantly more studied tocilizumab.

The limitation of our study is its retrospective and non-randomized nature. Although, the study groups did not differ in the base line parameters, selection biases cannot be excluded.

Conclusion

In conclusion, our study showed that sarilumab is at least as good as, and at most superior, tocilizumab in the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19. A prospective randomized trial is needed to verify our results.

Table 4. Complications of COVID-19 and adverse events of its treatment in patients who received sarilumab, tocilizumab and did not receive anticytokine drugs (number of persons)

Таблица 4. Осложнения COVID-19 и нежелательные последствия его лечения у пациентов, получивших сарилумаб, тоцилизумаб и не получавших антицитокиновой терапии (количество человек)

Complications Осложнения	Groups of patients Группы пациентов			p		
	SAR n = 24	TOC n = 27	CON n = 47	SAR vs. TOC	SAR vs. CON	TOC vs. CON
Pulmonary embolism Тромбоземболия легочной артерии	2 (8.3 %)	3 (11.1 %)	8 (17.0 %)	0.739	0.320	0.492
Acute kidney injury Острое повреждение почек	3 (12.5 %)	4 (14.8 %)	3 (6.4 %)	0.811	0.381	0.233
Extrapulmonary infections Внелегочные инфекции	4 (16.7 %)**	2 (7.4 %)**	0 (0.0 %)	0.306	0.004	0.059
ALT > ULN АЛТ > ВГН	20 (83.3 %)	16 (59.3 %)	31 (66.0 %)	0.060	0.124	0.649
ALT > 3 ULN АЛТ > 3 ВГН	8 (33.3 %)	10 (37.0 %)	12 (25.5 %)	0.782	0.489	0.298
ALT > 3 ULN АЛТ > 10 ВГН	3 (12.5 %)	2 (7.4 %)	6 (12.8 %)	0.542	0.975	0.474
Laboratory signs of cholestasis* Лабораторные признаки холестаза*	0 (0.0 %)	1 (3.7 %)	0 (0.0 %)	0.341	—	0.192

Note: ULN — upper limit of normal; * — increase in the activity of gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase above ULN; ** — uncomplicated urinary infection.

Примечание: ВГН — верхняя граница нормы; * — увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы выше ВГН; ** — неосложненная мочевого инфекция.

References / Литература

- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
- Hirano T., Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731–3. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Alzghari S.K., Acuña V.S. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: A systematic review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104380
- Cortegiani A., Ippolito M., Greco M., Granone V., Protti A., Gregoretto C., et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: A systematic review. *Pulmonology.* 2021;27(1):52–66. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: A rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e742–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445
- Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2021;14(8):1001–9. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.06.004
- Sarfraz A., Sarfraz Z., Sarfraz M., Aftab H., Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: A meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):890–7. DOI: 10.3906/sag-2010-131
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J., Fisher D., Higgins J.P.T., Spiga F., et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
- Klopfenstein T., Gendrin V., Gerazime A., Conrozier T., Balblanc J.C., Royer P.Y., et al. Systematic review and subgroup meta-analysis of randomized trials to determine tocilizumab's place in COVID-19 pneumonia. *Infect Dis Ther.* 2021;10(3):1195–213. DOI: 10.1007/s40121-021-00488-6
- Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210310

13. *Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L., Alivernini S., Tolusso B., Perniola S., et al.* Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100553. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
14. *Benucci M., Giannasi G., Cecchini P., Gobbi F.L., Damiani A., Grossi V., et al.* COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J Med Virol*. 2020;92(11):2368–70. DOI: 10.1002/jmv.26062
15. *Montesarchio V., Parella R., Iommelli C., Bianco A., Manzillo E., Fraganza F., et al.* Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001089. DOI: 10.1136/jitc-2020-001089
16. *Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group.* Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522–32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
17. *Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T.* A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):615–26. DOI: 10.1080/14712598.2021.1847269
18. *World Health Organization.* Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
19. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Version 8 (09/03/2020). (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf
20. *Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–44. DOI: 10.1056/nejmoa2028836
21. *Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group.* Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastrology and Enterology, Director of the Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Ekaterina V. Vasilieva* — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dr.vasiliva@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

Maxim L. Chipurik — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: chipurik2000@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

Сведения об авторах

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

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

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Васильева Екатерина Вячеславовна* — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.vasiliva@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

Чипурик Максим Леонидович — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: chipurik2000@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Polina A. Semikova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: semikovapolina@icloud.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

Viktoria V. Semenets – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: vikasemenets2000@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

Tatyana A. Russkova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: russkova2000@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

Семикова Полина Андреевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: semikovapolina@icloud.com;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

Семенец Виктория Владимировна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vikasemenets2000@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

Русскова Татьяна Александровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: russkova2000@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

Submitted: 17.02.2023 Accepted: 31.03.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 17.02.2023 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 30.08.2023



Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания

Е.Г. Ганич^{1,*}, О.Б. Щукина²

¹ Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания у пациентов, наблюдающихся в специализированном городском центре диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Материалы и методы. Мы наблюдали 180 пациентов с установленным диагнозом «болезнь Крона» в течение 52 недель с последующей ретроспективной оценкой. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста начала заболевания согласно Парижской классификации (A1, A2, A3). На визитах проводились: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, клинический анализ крови; биохимический анализ крови (С-реактивный белок); фекальный кальпротектин; илеоколоноскопия с биопсией; морфологическое исследование биоптатов кишки. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Excel, RStudio и языка R, для категориальных данных использовались критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера (для таблиц 2×2 с малыми выборками). Для категориальных и количественных использовался t -test Манна — Уитни. Для проверки равенства средних значений использовался t -критерий Стьюдента.

Результаты. Распределение по полу и средняя продолжительность болезни были сопоставимы во всех группах. На момент установления диагноза в группе A1 чаще выявлялся илеоколит ($p = 0,01$), воспалительная форма болезни Крона ($p < 0,05$), поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$). В группе A3 преобладало изолированное поражение толстой кишки ($p < 0,001$). Достоверного различия между группами в частоте встречаемости внекишечных проявлений болезни установлено не было ($p = 0,32$). В группе A1 отмечалась положительная корреляция между курением и отсутствием ответа на терапию. В группе A2 среди курильщиков чаще регистрировалось отсутствие эндоскопической ремиссии на момент окончания исследования ($p < 0,05$). По характеру перианального поражения во всех группах отмечалось преобладание анальных трещин. В группе A1 отмечалась положительная корреляция между отсутствием перианального поражения и достижением клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии на момент окончания исследования. В группе A2 ухудшение по данным эндоскопического исследования наблюдалось чаще среди тех пациентов, кто заболел в возрасте до 30 лет ($p = 0,01$).

Выводы. Не только детский возраст, но и начало болезни Крона в возрасте до 40 лет являются фактором риска прогрессирования болезни и более тяжелого ее течения.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, возраст начала заболевания

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганич Е.Г., Щукина О.Б. Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):65–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-65-77>

Features of Crohn's Disease Depending on the Age of Disease Onset

Ekaterina G. Ganich^{1,*}, Oksana B. Shchukina²

¹ City Center for Inflammatory Bowel Diseases Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No 31, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to evaluate the characteristics of Crohn's disease depending on the age of the disease onset in patients observed in a specialized City Center for Inflammatory Bowel Diseases Diagnosis and Treatment.

Materials and methods. We observed 180 patients with an established diagnosis of Crohn's disease for 52 weeks, followed by a retrospective assessment. Patients were divided into three groups depending on the age of the onset of the disease according to the Paris classification (A1, A2, A3). The visits included: the collection of complaints,

medical history, objective examination, clinical blood testing; biochemical blood testing (C-reactive protein); fecal calprotectin; ileocolonoscopy. Statistical processing of the obtained data was carried out using Excel, RStudio and the R language; for categorical data, the Pearson chi-square test or Fisher's exact test was used (for 2×2 tables with small samples). For categorical and quantitative, the Mann – Whitney *t*-test was used. Student's *t*-test was used to test the equality of means.

Results. The gender distribution and the average duration of the disease were comparable in all groups. At the time of diagnosis, ileocolitis ($p = 0.01$), inflammatory form of Crohn's disease ($p < 0.05$), and the upper gastrointestinal tract involvement ($p < 0.05$) were more frequently detected in group A1. Isolated colonic Crohn's disease predominated in group A3 ($p < 0.001$). No significant difference between the groups in the incidence of extraintestinal manifestations of the disease was found ($p = 0.32$). In group A1, there was a positive correlation between smoking and lack of response to therapy. In group A2, endoscopic remission was observed less frequently among smokers at the end of the study ($p < 0.05$). Anal fissures were noted as the most common perianal disease in all groups. In group A1, there was a positive correlation between clinical, laboratory and endoscopic remission and the absence of perianal disease. At the end of the follow-up, the worsening of endoscopic SES-CD level was observed more frequently in the patients with the onset before 30 years old in group A2 ($p = 0.01$).

Conclusions. Not only pediatric onset, but also the onset of Crohn's disease before the age of 40 is a risk factor for the progression of the disease and its more severe course.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, biological therapy, the age of the onset of Crohn's disease

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ganich E.G., Shchukina O.B. Features of Crohn's Disease Depending on the Age of Disease Onset. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):65–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-65-77>

Введение

Болезнь Крона является хроническим воспалительным заболеванием кишечника, которое приводит к его прогрессирующему повреждению и инвалидности пациента. Различные фенотипы болезни, которые зависят от локализации поражения и формы заболевания, делают актуальным изучение факторов неблагоприятного прогноза, влияющих на прогрессирующее, и выявление групп больных с потребностью в раннем назначении генно-инженерной биологической терапии [1, 2].

В настоящее время признанными факторами неблагоприятного прогноза при установлении диагноза являются наличие осложнений болезни, распространенное поражение [1, 2], мужской пол [3], наличие перианального поражения [1, 4, 5], молодой возраст [6–9] и потребность в глюкокортикостероидах [5].

Многие ученые рассматривают раннее начало болезни как один из факторов неблагоприятного исхода. В некоторых работах получены данные о том, что начало болезни в детском возрасте характеризуется более тяжелым течением и сопряжено с неблагоприятным исходом [10, 11], а значит требует раннего назначения генно-инженерной биологической терапии, меняющей естественное течение [1]. Некоторые исследования говорят о том, что такой зависимости нет и плохой прогноз при начале заболевания в детском возрасте связан с длительностью течения болезни [12, 13]. Таким образом, вопрос влияния возраста начала болезни Крона на ее течение по-прежнему остается спорным [9, 14–16].

Цель исследования: оценить особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала

заболевания у пациентов, наблюдающихся в специализированном городском центре воспалительных заболеваний кишечника.

Материалы и методы

Нами были обследованы 180 человек с установленным диагнозом болезни Крона (БК). Возраст начала заболевания оценивался по дате первичного обращения пациента к врачу с соответствующими клиническими симптомами в связи с тем, что у 78 % имела место задержка постановки диагноза более 1 года. Критериями исключения были пациенты с изолированным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также пациенты, перенесшие наложение стомы по поводу БК.

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от возраста начала заболевания согласно Парижской классификации: первая группа (A1) – пациенты с началом заболевания в возрасте до 18 лет ($n = 60$); вторая группа (A2) – пациенты с началом заболевания в возрасте от 18 до 40 лет ($n = 60$); третья группа (A3) – пациенты с началом заболевания в возрасте старше 40 лет ($n = 60$). В рамках наблюдения было проведено четыре визита в клинику в течение 1 года (рис. 1).

Оценка клинической активности заболевания проводилась на основании жалоб и объективного осмотра пациента, использовался индекс Харви – Брэдшоу. Оценка лабораторной активности заболевания проводилась на основании данных клинического анализа крови и скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, фекального кальпротектина.

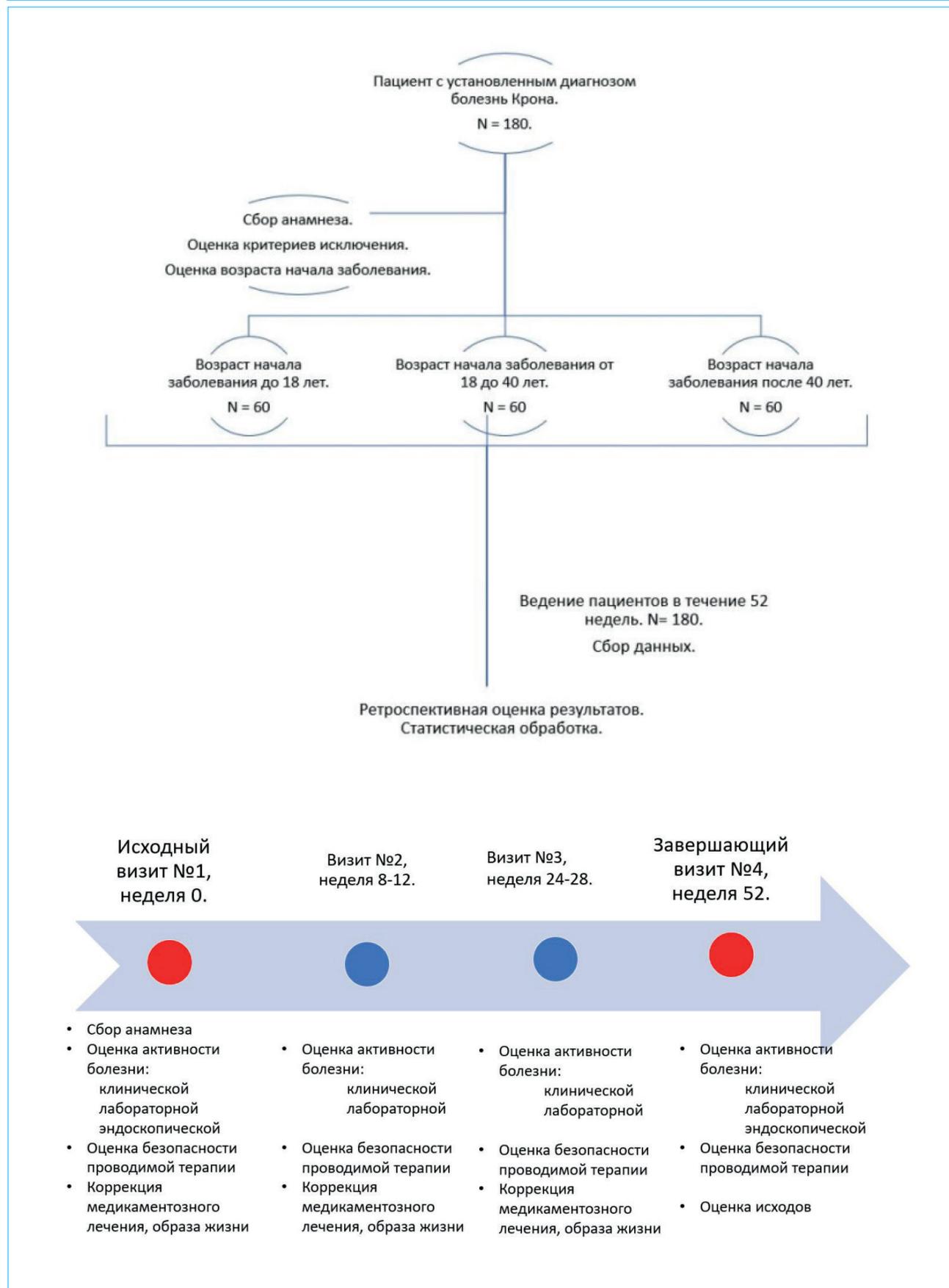


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

Оценка эндоскопической активности болезни проводилась на основании данных илеоколоноскопии, для чего использовались простой эндоскопический индекс БК (SES-CD), индекс послеоперационного рецидива Rutgeerts.

Оценка безопасности проводимой терапии проводилась на основании собранных жалоб, объективного осмотра, данных лабораторного обследования.

Коррекция образа жизни включала рекомендации по питанию, а также сбор анамнеза по табакокурению и его профилактику.

Целью терапии являлось достижение клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии. Определение клинической ремиссии

соответствовало отсутствию абдоминальных болей, нормализации частоты и консистенции стула. Определение лабораторной ремиссии соответствовало нормализации показателей уровня лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и концентрации фекального кальпротектина. Определение эндоскопической ремиссии соответствовало заживлению слизистой (отсутствию язв) и индексу SES-CD ≤ 3 баллов, индексу Rutgeerts i0.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Excel, RStudio и языка R; для категориальных данных применялись критерий χ^2 Пирсона или точный

Таблица 1. Характеристика больных на момент начала заболевания и при постановке диагноза «болезнь Крона»

Table 1. Characteristics of patients at the time of disease onset and upon diagnosis of Crohn's disease

Признаки <i>Parameters</i>	Группа A1 <i>Group A1</i> (n = 60)	Группа A2 <i>Group A2</i> (n = 60)	Группа A3 <i>Group A3</i> (n = 60)
Мужской пол / Женский пол, n <i>Males / Females, n</i>	31/29	32/28	21/39
Возраст на момент начала заболевания <i>Age at onset of disease</i>	14,5 года ± 2 года 1 мес. <i>14.5 yrs ± 2 yrs 1 m</i>	29,2 года ± 6 лет 1 мес. <i>29.2 yrs ± 6 yrs 1 m</i>	52 года ± 8 лет и 6 мес. <i>52 yrs ± 8 yrs 6 m</i>
Время до постановки диагноза <i>Diagnosis delay</i>	10,1 мес. <i>10.1 months</i>	36,5 мес. <i>36.5 months</i>	31,8 мес. <i>31.8 months</i>
Классификация болезни Крона при постановке диагноза (Парижская классификация 2011 г.) <i>Classification of Crohn's disease at the time of diagnosis (Paris classification 2011)</i>			
локализация / <i>localization</i> :			
- L1 (терминальный илеит / <i>terminal ileitis</i>)	12	16	10
- L2 (колит / <i>colitis</i>)	15	24	36
- L3 (илеocolит / <i>ileocolitis</i>)	33	21	14
- L4 (поражение верхнего отдела ЖКТ / <i>upper gastrointestinal tract involvement</i>)	11	4	3
форма / <i>form</i> :			
- B1 (воспалительная / <i>inflammatory</i>)	55	42	47
- B2 (стриктурирующая / <i>stricturing</i>)	2	7	2
- B3 (пенетрирующая / <i>penetrating</i>)	2	6	3
- B2B3 (пенетрирующая со стриктурами / <i>penetrating with strictures</i>)	1	5	8
- p (перианальная / <i>perianal</i>)	16	13	10
Терапия, начатая при постановке диагноза: <i>Medications at the time of diagnosis</i> :			
- без терапии / <i>no therapy</i>	0	2	0
- иммуносупрессоры (азатиоприн/метотрексат) / <i>immunosuppressants (azathioprine/metotrexat)</i>	28	14	17
- 5-аминосалициловая кислота / 5-ASA	57	58	60
- ГИБТ (Инфликсимаб/Адалimumаб/Ведолизумаб) / <i>GIBT (Infliximab/Adalimumab/Vedolizumab)</i>	9	2	0
- глюкокортикостероиды / <i>glucocorticosteroids</i>	32	20	21

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

Note: GIBT – genetically engineered biological therapy.

тест Фишера (для таблиц 2×2 с малыми выборками). Для категориальных и количественных использовался t -test Манна – Уитни, для проверки равенства средних значений – t -критерий Стьюдента.

Результаты

Характеристика больных на момент начала заболевания и при постановке диагноза представлена в таблице 1.

Среди пациентов, находившихся под наблюдением, распределение по полу было сопоставимо во всех группах, несмотря на то что в группе А3 отмечалось некоторое преобладание женского пола ($n = 39$; $p = 0,06$).

При установлении диагноза наиболее частыми жалобами во всех группах были частый жидкий стул, боли в животе, лихорадка. Жалобы на снижение веса, общую слабость и лихорадку преобладали в группе А1 по сравнению с остальными, однако достоверных отличий получено не было.

При постановке диагноза по данным илеоколоноскопии локализация БК в группе А1 достоверно

чаще была представлена илеоколитом (L3) по сравнению с другими группами ($p = 0,01$). В свою очередь, в группе А3 преобладало изолированное поражение толстой кишки по сравнению с другими группами ($p < 0,001$). Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта чаще отмечалось в первой группе больных, чем в остальных группах ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов группы А1 достоверно преобладала воспалительная форма болезни Крона (В1) ($p < 0,05$). Перипанальные поражения (p) также чаще встречались в группе А1, однако достоверной разницы между группами получено не было ($p = 0,27$).

Назначение глюкокортикостероидов на момент постановки диагноза было самым высоким среди пациентов группы А1 ($n = 32$ vs. $n = 20$ и $n = 21$ в группах А2 и А3 соответственно). При этом положительная корреляция с лабораторной ремиссией по завершении наблюдения отмечалась среди тех пациентов группы А1, кто не получал пероральные глюкокортикостероиды на момент постановки диагноза, тогда как для двух остальных групп такой корреляции обнаружено не было (рис. 2).

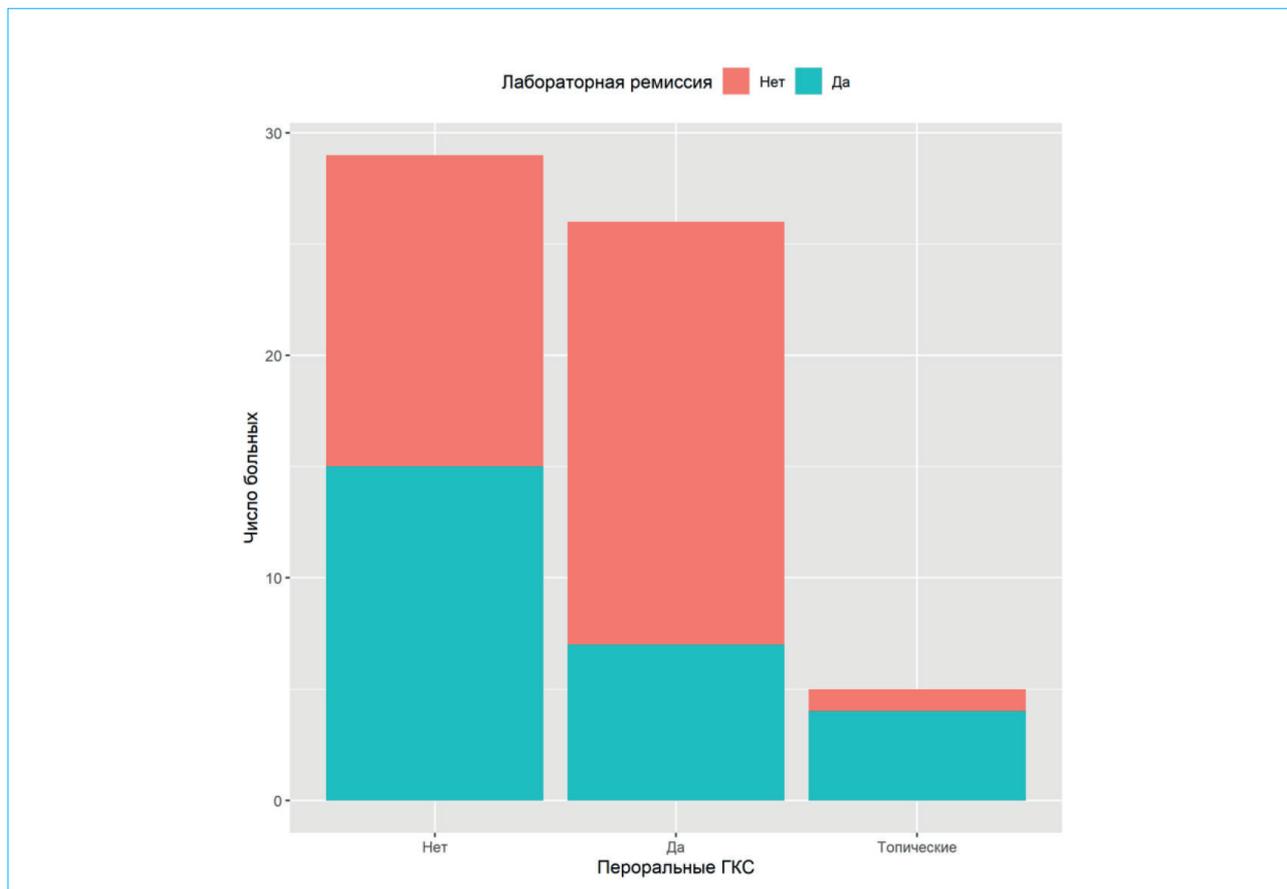


Рисунок 2. Связь лабораторной ремиссии на 52-й неделе с потребностью в назначении глюкокортикостероидов во время постановки диагноза

Figure 2. Association of laboratory remission at week 52 with the need for glucocorticosteroids at the time of diagnosis

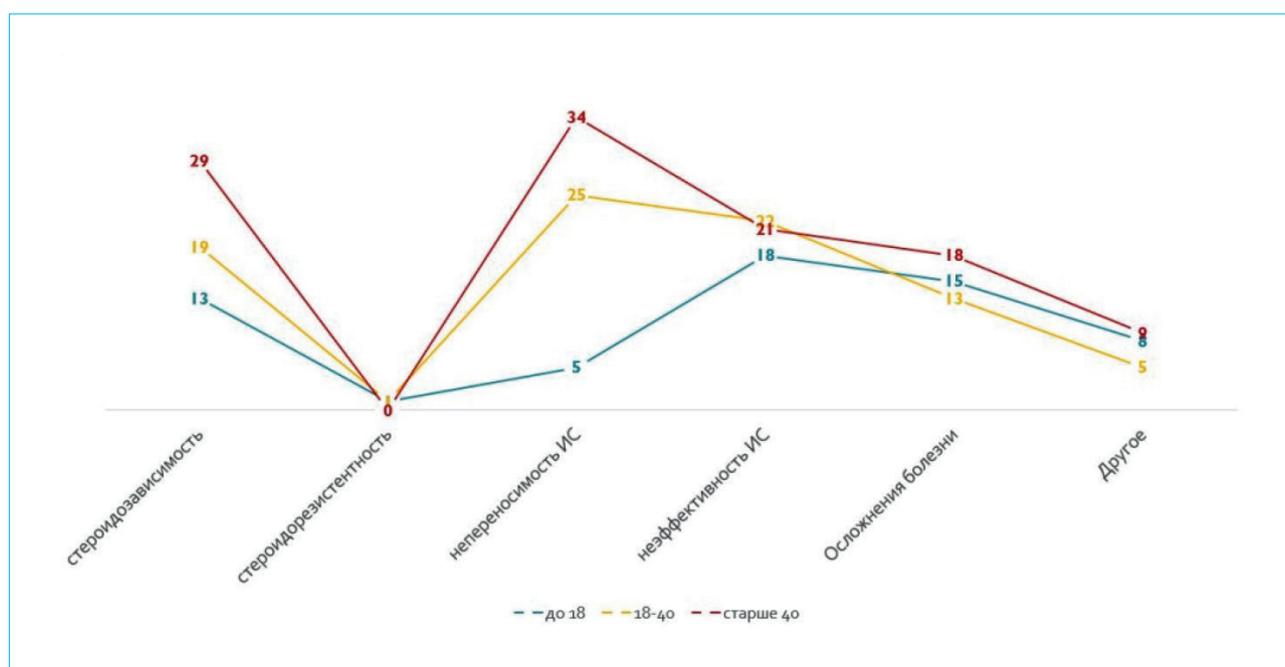


Рисунок 3. Показания для назначения генно-инженерной биологической терапии

Figure 3. Indications for prescribing genetic engineering biological therapy

Наблюдалась достоверная разница временного интервала от начала заболевания до инициации генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ): в группе А1 оно составило в среднем 24 мес., в группе А2 — 77 мес., в группе А3 — 58 мес. ($p < 0,05$) (рис. 3).

Среди показаний для назначения ГИБТ в группе А1 чаще было указание на неэффективность иммуносупрессоров (40 % случаев назначения), осложнения болезни (33 %) и стероидозависимость (28 %); в группе А2 — непереносимость (55 %) и неэффективность иммуносупрессоров (48 %), стероидозависимость (42 %); в группе А3 — непереносимость иммуносупрессоров (75 %), стероидозависимость (64 %) и неэффективность иммуносупрессоров (45 %).

Продолжительность ГИБТ, которая проводилась до первого визита наблюдения, составила в группе А1 в среднем 35,1 мес., в группе А2 — 11,5 мес., в группе А3 — 14 мес.

Средняя продолжительность болезни на момент первого визита в рамках исследования была сопоставима в группах с началом заболевания в возрасте от 18 до 40 лет (А2) и старше 40 лет (А3) и составила 6 лет 6 мес. и 6 лет 1 мес. соответственно, а в группе с началом заболевания в детстве (А1) средняя продолжительность болезни была достоверно меньше и составила 4 года 7 мес. ($p < 0,05$) (табл. 2).

Число продолжающих курить пациентов было больше в группе с началом заболевания от 18 до 40 лет. При этом количество «бывших» курильщиков преобладало в группе А3 и составило 41,6 %

пациентов, однако не наблюдалось статистически значимых корреляций с исходом заболевания.

Среди тех, кто заболел в детстве, отмечалась положительная корреляция между курением и отсутствием ответа на терапию. Так, отсутствие ответа на терапию, в том числе нестойкое улучшение, отмечалось чаще среди тех, кто курил в период наблюдения (рис. 4).

В группе с началом заболевания от 18 до 40 лет у продолжающих курить пациентов на завершающем визите по данным илеоколоноскопии чаще регистрировалось отсутствие эндоскопической ремиссии ($p = 0,04$) (рис. 5).

При проводимой на первом визите ретроспективной оценке отмечался рост количества осложненных форм во всех группах при сохраняющейся достоверной разнице по количеству случаев воспалительной формы заболевания между первой (А1) и второй (А2) группами ($p < 0,05$). За время наблюдения с первого по четвертый визит не наблюдалось изменений количества осложненных форм заболевания.

При оценке на четвертом визите изменение распространенности болезни было зарегистрировано только у одного пациента из первой группы (L1 в L3) и у одного пациента во второй группе (L2 в L3).

В группе А2 отмечалась зависимость между прогрессированием БК по данным илеоколоноскопии (больше размер язв или больше площадь поражения слизистой оболочки) и началом болезни в более молодом возрасте ($p = 0,01$) (рис. 6).

Достоверного различия между группами в частоте встречаемости внекишечных проявлений

Таблица 2. Характеристика больных на первом визите**Table 2.** Characteristics of patients at the first visit

Признаки <i>Parameters</i>	Группа А1 <i>Group A1</i> (n = 60)	Группа А2 <i>Group A2</i> (n = 60)	Группа А3 <i>Group A3</i> (n = 60)
Продолжительность болезни <i>Duration of the disease</i>	4 года 7 мес. ± 3 года 7 мес. <i>4 yrs 7 months</i> ± <i>3 yrs 7 months</i>	6 лет 6 мес. ± 6 лет 5 мес. <i>6 yrs 6 months</i> ± <i>6 yrs 5 months</i>	6 лет 2 мес. ± 4 года 9 мес. <i>6 yrs 2 months</i> ± <i>4 yrs 9 months</i>
Статус курения / <i>Smoking</i> :			
- курит / <i>current smoker</i>	5	9	6
- никогда не курил / <i>never smoked</i>	44	37	29
- курил ранее, бросил / <i>former smoker</i>	1	14	25
Классификация болезни Крона на момент первого визита (Парижская классификация 2011 г.) <i>Classification of Crohn's disease at the time of diagnosis (Paris classification 2011)</i>			
локализация / <i>localization</i> :			
- L1 (терминальный илеит / <i>terminal ileitis</i>)	8	14	8
- L2 (колит / <i>colitis</i>)	4	14	29
- L3 (илеocolит / <i>ileocolitis</i>)	48	32	23
- L4 (поражение верхнего отдела ЖКТ / <i>upper gastrointestinal tract involvement</i>)	11	6	6
форма / <i>form</i> :			
- В1 (воспалительная / <i>inflammatory</i>)	45	34	39
- В2 (стриктурирующая / <i>stricturing</i>)	6	11	9
- В3 (пенетрирующая / <i>penetrating</i>)	6	5	2
- В2В3 (пенетрирующая со стриктурами / <i>penetrating with strictures</i>)	3	10	10
- p (периаанальная / <i>perianal</i>)	26	21	14
Терапия на момент первого визита: <i>Medication at the first visit</i> :			
- без терапии / <i>no therapy</i>	3	6	2
- иммуносупрессоры / <i>immunosuppressants</i>	13	18	12
- 5-аминосалициловая кислота / <i>5-ASA</i>	20	27	25
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α (монотерапия) / <i>tumor necrosis factor-inhibitors (monotherapy)</i>	19	17	20
- ингибиторы фактора некроза опухоли-α + иммуносупрессоры / <i>tumor necrosis factor-inhibitors + immunosuppressants</i>	20	8	6
- антиинтегриновая терапия / <i>anti-integrin therapy</i>	0	0	4
- антиинтегриновая терапия + иммуносупрессоры / <i>anti-integrin therapy + immunosuppressants</i>	1	2	2
- глюкокортикостероиды, из них (глюкокортикостероиды + иммуносупрессоры и/или + ГИБТ) / <i>glucocorticosteroids, of which (glucocorticosteroids + immunosuppressants and/or + GIBT)</i>	3 (3)	11 (5)	7 (6)

болезни установлено не было ($p = 0,32$), хотя чаще всего они регистрировались в группе А1. Сочетание нескольких внекишечных проявлений чаще встречалось в группах А1 и А3 (24 и 40 % случаев соответственно). Чаще всего в группе А1 встречался афтозный стоматит (48 % случаев). В группе А3 чаще всего встречался периферический спондилоартрит (54 % случаев). В группе

А2 внекишечные проявления встречались реже, не отмечалось преобладания какого-либо из них.

Среди периаанальных поражений отмечалось преобладание анальных трещин: в группе А1 – 65 % пациентов, в группе А2 – 71 %, в группе А3 – 85 % (табл. 4). На первом визите при ретроспективной оценке мы получили значимую разницу по преобладанию периаанальных поражений

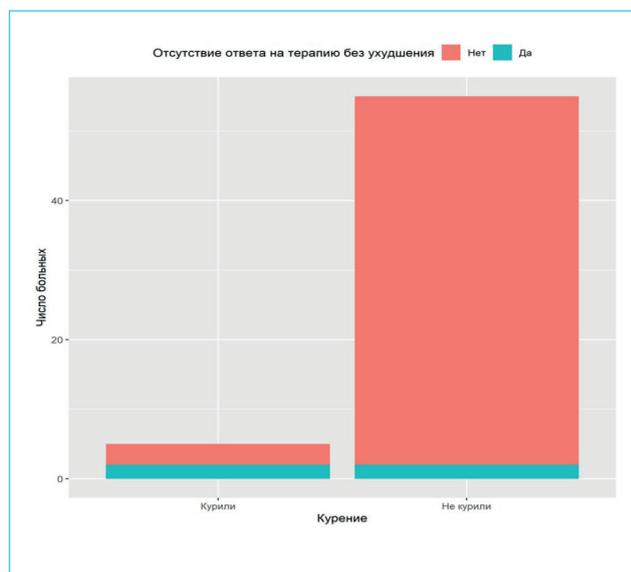


Рисунок 4. Зависимость между статусом курения и ответом на терапию на четвертом визите

Figure 4. Relationship between smoking status and response to treatment at the fourth visit

в группе А1 в отличие от группы А3 ($p = 0,02$). Потребность в оперативном лечении по поводу перианальных осложнений численно была самой высокой в группе А1 (46 %). Интересно, что ни один пациент из группы А3 не был оперирован повторно. На четвертом визите эндоскопическая ремиссия у пациентов, имевших перианальное поражение, была зарегистрирована у 31 % пациентов группы А1, у 43 % пациентов группы А2 и 50 % пациентов группы А3. В группе А1 отмечалась положительная корреляция между клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссией и отсутствием перианального поражения.

На четвертом визите клиническая, лабораторная и эндоскопическая ремиссия наблюдались у 40 % пациентов группы А1, у 41,6 % — в группе А2 и у 46 % — в группе А3. Эти пациенты имели схожую клиническую характеристику: у получавших ГИБТ был клиничко-лабораторный ответ на индукционный курс препарата, присутствовала воспалительная форма болезни, у большинства пациентов отсутствовали глубокие изъязвления слизистой оболочки по данным эндоскопии; у получавших традиционную терапию присутствовала воспалительная форма болезни, отсутствовали стероидозависимость и глубокие изъязвления слизистой оболочки по данным эндоскопии, а также перианальные поражения.

Обсуждение

В нашем исследовании подтвердилось преобладание толстокишечной локализации болезни у пациентов, заболевших в возрасте старше 40 лет,

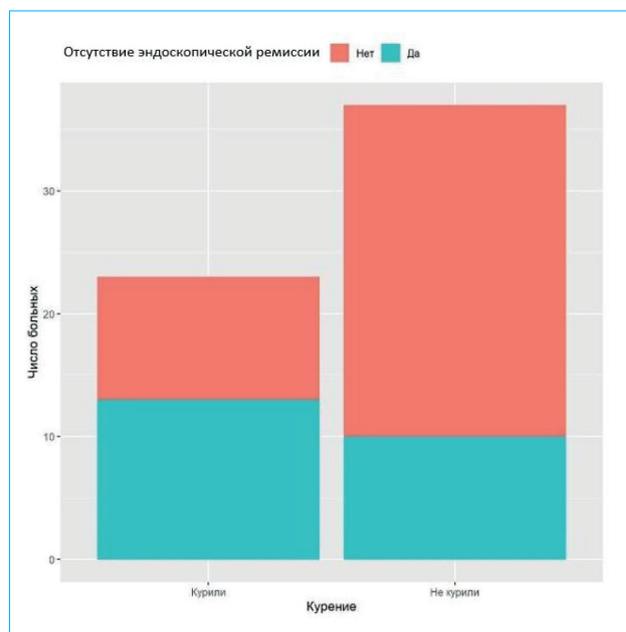


Рисунок 5. Зависимость между статусом курения и эндоскопическим исходом на четвертом визите

Figure 5. Relationship between smoking status and endoscopic outcome at the fourth visit

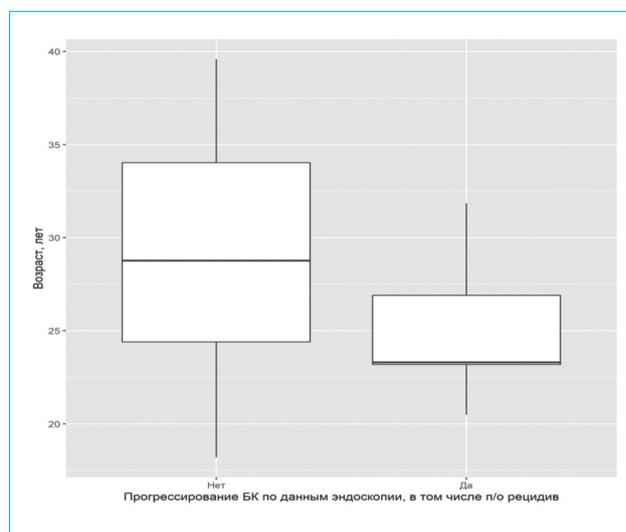


Рисунок 6. Зависимость между возрастом начала болезни и прогрессированием болезни Крона по данным эндоскопии на четвертом визите

Figure 6. Relationship between age of onset and progression of Crohn's disease as determined by endoscopy at the fourth visit

что соответствует данным, полученным другими авторами [8, 17, 18]. У пациентов, заболевших в детстве, по данным илеоколоноскопии преобладало более распространенное поражение (илеоколит), что согласуется с полученными данными [19]. Встречаемость толстокишечной локализации болезни Крона у заболевших в возрасте старше

Таблица 3. Внекишечные проявления болезни на момент первого визита в рамках наблюдения
Table 3. Extraintestinal manifestations of the disease at the time of the first follow-up visit

Внекишечные проявления <i>Extraintestinal manifestations</i>	Группа A1 <i>Group A1</i> (n = 60)	Группа A2 <i>Group A2</i> (n = 60)	Группа A3 <i>Group A3</i> (n = 60)
Всего пациентов с ВКП / <i>Total patients with EIM</i>	29	10	22
Пациенты с двумя и более ВКП / <i>Patients with two or more EIM</i>	7	3	9
Поражение кожи / <i>Skin involvement:</i>			
- узловатая эритема / <i>erythema nodosum</i>	4	3	3
- гангренозная пиодермия / <i>pyoderma gangrenosum</i>	1	0	1
Поражение слизистых (афтозный стоматит) <i>Damage to the mucous membranes (aphthous stomatitis)</i>	14	3	5
Поражение глаз / <i>Eye involvement:</i>			
- увеит / <i>uveitis</i>	2	1	0
- иридоциклит / <i>iridocyclitis</i>	0	1	3
- эписклерит / <i>episcleritis</i>	1	1	0
Артропатии / <i>Arthropathies:</i>			
- периферический спондилоартрит / <i>peripheral spondyloarthritis</i>	10	1	12
- осевой спондилоартрит / <i>axial spondyloarthritis</i>	0	2	4
Анкилозирующий спондилит (сacroiliит) <i>Ankylosing spondylitis (sacroiliitis)</i>	0	2	5
Первичный склерозирующий холангит <i>Primary sclerosing cholangitis</i>	2	1	0
Псориаз / <i>Psoriasis</i>	2	3	4
Остеопороз / <i>Osteoporosis</i>	1	0	4

Примечание: ВКП – внекишечные проявления.

Note: EIM – extraintestinal manifestations.

Таблица 4. Периаанальные поражения в группах при первом визите в центр (%)

Table 4. Perianal lesions in groups at the first visit to the Center (%)

Характер периаанального поражения <i>The nature of the perianal lesion</i>	Группа A1 <i>Group A1</i> (n = 26)	Группа A2 <i>Group A2</i> (n = 21)	Группа A3 <i>Group A3</i> (n = 14)
Анальные трещины / <i>Anal fissures</i>	65	71	85
Острый парапроктит / <i>Acute paraproctitis</i>	27	24	21
Простой периаанальный свищ / <i>Simple perianal fistula</i>	27	14	21
Сложный периаанальный свищ / <i>Complex perianal fistula</i>	27	19	7
Оперированы (повторно) / <i>Operated (repeatedly)</i>	46 (19)	42 (9)	28 (0)

40 лет пациентов оказалась схожей с европейскими данными (58 % vs. 60 % у пациентов на севере Франции) [8]. Также известно, что поражение толстой кишки чаще встречается среди пациентов женского пола [20, 21]. Это может объяснить преобладание толстокишечной локализации болезни Крона в группе пациентов, заболевших в возрасте старше 40 лет.

Периаанальное поражение в целом и тяжелые его формы в частности чаще встречаются у пациентов с началом заболевания в детском возрасте и связаны с худшим прогнозом и с большей потребностью в усилении терапии [22]. При этом наличие периаанального поражения считается более значимым фактором плохого прогноза, чем возраст

начала заболевания [22]. Мы подтвердили, что периаанальное поражение является независимым фактором неблагоприятного прогноза для пациентов с началом болезни в детстве. Во всех трех группах ни один пациент из тех, кто получал традиционную терапию и находился в ремиссии на момент завершения наблюдения, не имел периаанального поражения. Мы не получили связи периаанального поражения с риском хирургического вмешательства, вне зависимости от наличия периаанального поражения на момент начала заболевания или его появления в течение болезни, хотя подобная корреляция описывалась ранее [23, 24]. В своем исследовании Н. Wang et al. [23] также получили данные о том, что возникшее в детском возрасте

перианальное поражение является более тяжелым по течению, тогда как перианальное поражение, возникшее во взрослом возрасте, чаще является предиктором тяжелого повреждения кишечника [23]. Проанализировав когорту пациентов с началом заболевания в детском возрасте, P. Mortreux et al. [25] выявили высокую частоту встречаемости анальных трещин у пациентов, у которых преобладало распространенное поражение по данным илеоколоноскопии (колит, илеоколит и поражение верхних отделов ЖКТ). Это согласуется с нашими данными, полученными у пациентов, имеющих возраст начала заболевания до 18 лет. По нашим данным, у пациентов с возрастом начала заболевания старше 40 лет отмечался более «легкий» характер перианальных поражений и меньшая потребность в оперативном лечении, чем у пациентов с возрастом начала заболевания до 18 лет.

Мы не получили достоверной разницы по преобладанию частоты внекишечных проявлений у пациентов в зависимости от возраста начала заболевания, кроме того, количественно внекишечные проявления преобладали в группе с началом болезни Крона в детском возрасте, а M. Calafat et al. [21] получили достоверное преобладание наличия внекишечных проявлений у пожилых [21].

Более распространенное поражение желудочно-кишечного тракта у заболевших в детском возрасте пациентов, так же, как и вовлечение верхних отделов ЖКТ, диктует более агрессивную тактику в плане назначения ГИБТ с целью предотвращения развития осложнений болезни, требующих оперативного вмешательства [19].

Важным условием явилось то, что длительность болезни в группе с началом заболевания в детстве была меньше (группа А1 — 4,7 года; группа А2 — 6,6 года, группа А3 — 6,2 года), поскольку известно, что с течением времени болезнь может прогрессировать с развитием осложнений [26]. По данным исследований в европейской популяции, за первые пять лет примерно у 34 % больных наблюдается развитие осложненных форм болезни Крона [27, 28], что согласуется с нашими данными. Детский возраст начала болезни как фактор риска ее прогрессирования [29] подтверждает наша ретроспективная оценка, в ходе которой развитие осложненных форм было самым частым у пациентов, имеющих возраст начала заболевания до 18 лет. При постановке диагноза наблюдалось достоверное преобладание воспалительной формы у пациентов с началом заболевания в детском возрасте ($p < 0,05$), что мы связываем с достоверной разницей в задержке диагноза у пациентов с началом заболевания старше 18 лет ($p < 0,01$). На завершающем визите за время наблюдения (52-я неделя) не было зарегистрировано ни одной смены формы болезни Крона (прогрессирования заболевания), что говорит об адекватной тактике ведения пациентов и своевременном назначении и коррекции терапии.

Количество стриктурирующих осложнений (формы В2 и В2В3) было сопоставимо в группах с началом заболевания старше 18 лет и было больше, чем среди тех, кто заболел в детстве ($p = 0,04$). Возможно, на это повлияло более раннее начало ГИБТ в группе тех, кто заболел в детстве. Так, в исследовании S.V. Yang et al. [30] возраст начала болезни старше 40 лет и длительность болезни более 5 лет являлись фактором риска развития стриктурирующих осложнений при том, что средний возраст пациентов со стриктурирующими осложнениями составил $37,6 \pm 15$ года [30]. А в исследовании M. Calafat et al. [21] частота встречаемости осложнений была такая же, как и в группе пациентов с более ранним началом воспалительного заболевания кишечника [21]. Стриктурирующие осложнения болезни Крона являются актуальной и значимой проблемой, что связано с отсутствием классификаций степени фиброза и рекомендаций по его ведению, поэтому в настоящее время время фиброзирование ткани кишечника чаще всего приводит к необходимости проведения хирургического лечения и нередко к инвалидизации пациента [31]. Воспаление при болезни Крона может приводить к формированию воспалительного стеноза, который может регрессировать на фоне адекватной противовоспалительной терапии. При этом нет однозначных данных о моменте начала фиброирования в ткани, и нередко фиброз сопутствует воспалению. В настоящее время не существует лекарственных средств, способных эффективно бороться с фиброзированием в желудочно-кишечной трубке [32].

При изучении физиологии фиброирования было обнаружено несколько интересных фактов. Так, увеличение возраста явилось фактором функциональной гетерогенности фибробластов у мышей. У старых мышей отмечалась вариабельность скорости заживления ран [33]. Вызванный блеомицином фиброз легких спонтанно проходил у молодых мышей, тогда как у старых — оставался необратимым. Механизмы, лежащие в основе этого, связаны с изменениями в обмене коллагена при старении, а также в изменении цитокинового «состава» ран при заживлении [34]. Кроме того, в настоящее время появились работы, утверждающие связь микробиома человека и процесса фиброирования. Обнаружено, что некоторые популяции микробов способны влиять на прогрессирование фиброза [35]. В настоящий момент известно, что на микробиом человека влияют множество факторов, одним из которых является возраст индивидуума. Возможно, физиология фиброза кишечника у пациентов с болезнью Крона в молодом и более зрелом возрасте различается, что может быть причиной различий в частоте встречаемости стриктурирующих осложнений у детей и взрослых, хотя чаще ученые связывают такое различие в задержке постановки диагноза у взрослых, в отличие от детей [23, 36].

В исследовании Н.Ж. Kim et al. [37] у заболевших в детстве пациентов семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника первой степени, изолированное поражение подвздошной кишки при постановке диагноза и положительные титры антител против *Saccharomyces cerevisiae* были связаны с эволюцией течения заболевания. Раннее лечение биологическими препаратами значительно снижало прогрессирование заболевания. Это исследование предполагает, что у детей с воспалительной формой болезни Крона и факторами риска прогрессирования заболевания должна быть рассмотрена ранняя агрессивная терапия для улучшения долгосрочных исходов [37].

Курение является независимым фактором неблагоприятного исхода [38]. Мы также подтвердили это для групп с началом заболевания до 40 лет. Для пациентов, заболевших в возрасте старше 40 лет, таких данных получено не было.

В нашей когорте пациентов непереносимость иммуносупрессоров и стероидозависимость среди пациентов, кому была назначена ГИБТ, была самой высокой в группе с началом заболевания старше 40 лет, что согласуется с ранее опубликованными данными [39, 40], тогда как в некоторых предыдущих исследованиях такой разницы замечено не было [17, 18].

Известно, что среди жалоб, которые предъявляют пациенты, наиболее частыми являются жалобы на диарею, боли в животе и потерю массы тела [41]. Мы не получили достоверной разницы между жалобами, которые предъявляли пациенты в зависимости от возраста начала заболевания, несмотря на то что между группами были достоверные различия по локализации и форме болезни. Также отличий по клинической картине болезни не отмечается и в литературе [13]. В работе О.Б. Щукиной [42] часто выявляемым симптомом явилась общая слабость, которая встречалась у 37 % пациентов вне зависимости от формы заболевания. По нашим данным, чаще всего жалобы на общую слабость предъявляли пациенты,

заболевшие в детстве (56 %), 35 % пациентов, заболевших в возрасте 18–40 лет, и только 21 % пациентов, заболевших в возрасте старше 40 лет (в целом — 37 % пациентов).

Заживление слизистой при болезни Крона является одной из целей терапии, так как улучшает прогноз [43]. Есть данные, что наличие глубоких язв по данным илеоколоноскопии является фактором риска колэктомии, что можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного исхода [44]. По данным N. Coelho-Prabhu et al. [45], глубокое изъязвление и размер язв не являлись предиктором отсутствия заживления слизистой, тогда как ими являлись именно локализация язв в прямой кишке и терминальном отделе подвздошной кишки [45]. Схожие данные получены P. Rivière et al. [46]. В своем исследовании мы не получили связи между наличием глубокого изъязвления по данным илеоколоноскопии и/или его локализацией и отсутствием эндоскопической ремиссии в течение года.

Заклучение

Болезнь Крона с началом в детском возрасте отличается более распространенным поражением ЖКТ, более тяжелым перианальным поражением, что влечет за собой потребность в более частом и более раннем назначении ГИБТ с целью предотвращения развития осложнений болезни.

Болезнь Крона с началом в возрасте после 40 лет отличается более частой локализацией воспалительного процесса в толстой кишке, что требует более тщательной дифференциальной диагностики с язвенным колитом с целью минимизации отсрочки диагноза и своевременного начала адекватной терапии.

Начало болезни в возрасте до 40 лет должно рассматриваться как фактор неблагоприятного исхода.

Курение должно рассматриваться как фактор риска прогрессирования болезни, особенно у пациентов с началом заболевания до 40 лет.

Литература / References

1. Torres J., Caprioli F., Katsanos K.H., Lobatón T., Micic D., Zerôncio M., et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1385–94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw116
2. Cesarini M., Collins G.S., Rönblom A., Santos A., Wang L.M., Sjöberg D., et al. Predicting the individual risk of acute severe colitis at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):335–41. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw159
3. Magro F., Dias C.C., Portela F., Miranda M., Fernandes S., Bernardo S., et al; GEDII [Portuguese IBD Group]. Development and validation of risk matrices concerning ulcerative colitis outcomes — Bayesian network analysis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):401–9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy168
4. Beaugerie L., Seksik P., Nion-Larmurier I., Gendre J.P., Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.019
5. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):948–54. DOI: 10.1080/00365520801957149
6. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53. DOI: 10.1136/gut.2005.082909
7. Song E.M., Kim N., Lee S.H., Chang K., Hwang S.W., Park S.H., et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(4):417–25. DOI: 10.1080/00365521.2018.1437927
8. Charpentier C., Salleron J., Savoye G., Fumery M., Merle V., Laberrenne J.E., et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303864
9. Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M., Savoye G., Salleron J., Dauchet L., et al. Epidemiology of in-

- inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89–94. DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.005
10. Yang C.H., Ding J., Gao Y., Chen X., Yang Z.B., Xiao S.D. Risk factors that predict the requirement of aggressive therapy among Chinese patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2011;12(2):99–104. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00484.x
 11. Dias C.C., Rodrigues P.P., da Costa-Pereira A., Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3866–71. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3866
 12. Halligan S., Boone D., Archer L., Ahmad T., Bloom S., Rodriguez-Justo M., et al. Prognostic biomarkers to identify patients likely to develop severe Crohn's disease: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2021;25(45):1–66. DOI: 10.3310/hta25450
 13. Langholz E., Munkholm P., Krasilnikoff P.A., Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):139–47. DOI: 10.3109/00365529709000184
 14. Everhov Å.H., Halfvarson J., Myrelid P., Sachs M.C., Nordenvall C., Söderling J., et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518–28.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.034
 15. Kariyawasam V.C., Kim S., Mourad F.H., Selinger C.P., Katelaris P.H., Brian Jones D., et al. Comorbidities rather than age are associated with the use of immunomodulators in elderly-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1390–8. DOI: 10.1093/ibd/izy389
 16. Ananthakrishnan A.N., Shi H.Y., Tang W., Law C.C., Sung J.J., Chan F.K., et al. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1224–36. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw054
 17. Jeuring S.F., van den Heuvel T.R., Zeegers M.P., Hammeetenan W.H., Romberg-Camps M.J., Oostenbrug L.E., et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age – an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1425–34. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000738
 18. Viola A., Monterubbiani R., Scalisi G., Furfaro F., Rea M., Saibeni S., et al.; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Late-onset Crohn's disease: A comparison of disease behaviour and therapy with younger adult patients: The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 'AGED' study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1361–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001546
 19. Park S.H., Im J.P., Park H., Jeong S.K., Lee J.H., Rhee K.H., et al. Clinical features and long-term outcomes of paediatric-onset inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2):207–15. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab132
 20. Chiarello M.M., Cariati M., Brisinda G. Colonic Crohn's disease – decision is more important than incision: A surgical dilemma. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(1):1–6. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i1.1
 21. Calafat M., González-Muñoz C., Fortuny M., Roig C., Calm A., Mombiola A., et al. Impact of immunosuppressants on SARS-CoV-2 infection in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(8):2355–9. DOI: 10.1007/s40520-021-01917-9
 22. Atia O., Focht G., Lujan R., Ledder O., Greenfeld S., Kariv R., et al. Perianal Crohn disease is more common in children and is associated with complicated disease course despite higher utilization of biologics: A population-based study from the epidemiology group of the Israeli IBD Research Nucleus (epiIRN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):788–93. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003422
 23. Wang H., Wu Y., Ye C., Liu Z., Wang X. Perianal disease onset age is associated with distinct disease features and need for intestinal resection in perianal Crohn's disease: A ten-year hospital-based observational study in China. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):376. DOI: 10.1186/s12876-021-01961-9
 24. Zhao M., Lo B.Z.S., Vester-Andersen M.K., Vind I., Bendtsen F., Burisch J. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn's disease in a Danish population-based inception cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):1227–36. DOI: 10.1093/ibd/izy374
 25. Mortreux P., Leroyer A., Dupont C., Ley D., Bertrand V., Spyckerelle C., et al. OP35. Natural history of anal ulcerations in pediatric-onset Crohn's Disease: A population-based study. *Abstract for The 17th Congress of ECCO. Scientific Session 10: Beyond the gut*. 2022. URL: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/op35-natural-history-of-anal-ulcerations-in-pediatric-onset-crohn-s-disease-a-population-based-study.html>
 26. Tarrant K.M., Barclay M.L., Frampton C.M., Garry R.B. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3082–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x
 27. Thia K.T., Sandborn W.J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Loftus E.V. Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.070
 28. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J., Turck D., Dupas J.L., Mouterde O., et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106–13. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079
 29. Ministro P., Dias C.C., Portela F., Fernandes S., Bernardo S., Pires F., et al. Age at diagnosis is determinant for the outcome of inflammatory bowel disease: Is it a myth? *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(2):e00309. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000309
 30. Yang S.B., Du S.W., Wang J.H. Correlation between age of onset and gastrointestinal stenosis in hospitalized patients with Crohn's disease. *World J Clin Cases*. 2020;8(13):2769–77. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i13.2769
 31. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
 32. D'Alessio S., Ungaro F., Noviello D., Lovisa S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: The gut thickens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(3):169–84. DOI: 10.1038/s41575-021-00543-0
 33. Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A. Fibrosis: From mechanisms to medicines. *Nature*. 2020;587(7835):555–66. DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9
 34. Tashiro J., Elliot S.J., Gerth D.J., Xia X., Pereira-Simon S., Choi R., et al. Therapeutic benefits of young, but not old, adipose-derived mesenchymal stem cells in a chronic mouse model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Transl Res*. 2015;166(6):554–67. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.09.004
 35. Costa C.F.F.A., Sampaio-Maia B., Araujo R., Nascimento D.S., Ferreira-Gomes J., Pestana M., et al. Gut microbiome and organ fibrosis. *Nutrients*. 2022;14(2):352. DOI: 10.3390/nu14020352
 36. Schoepfer A., Santos J., Fournier N., Schibli S., Spalinger J., Vavricka S., et al. Systematic analysis of the impact of diagnostic delay on bowel damage in paediatric versus adult onset Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(10):1334–42. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz065
 37. Kim H.J., Oh S.H., Lee S.H., Kim Y.B., Kim D.Y., Park S.H., et al. Risk factors for disease behavior evolution and efficacy of biologics in reducing progression in pediatric patients with nonstricturing, nonpenetrat-

- ing Crohn's disease at diagnosis: A single-center experience in Korea. *Gut Liver*. 2021;15(6):851–7. DOI: 10.5009/gnl20279
38. *Lovasz B.D., Lakatos L., Horvath A., Szita I., Pandur T., Mandel M., et al.* Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol*. 2013;19(14):2217–26. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2217
 39. *Rozich J.J., Luo J., Dulai P.S., Collins A.E., Pham L., Boland B.S., et al.* Disease- and treatment-related complications in older patients with inflammatory bowel diseases: Comparison of adult-onset vs elderly-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(8):1215–23. DOI: 10.1093/ibd/izaa308
 40. *Calafat M., Mañosa M., Cañete F., Ricart E., Iglesias E., Calvo M., et al.; ENEIDA registry of GETECCU.* Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):780–8. DOI: 10.1111/apt.15458
 41. *Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., et al.; ECCO.* 3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
 42. *Щукина О.Б.* Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. [*Schukina O.B.* Differential diagnostic and prognostic criteria of clinical forms of Crohn's disease: *Dissertation Thesis of Cand. Sci. (Med.)*. Saint Petersburg, 2017. (In Russ.)].
 43. *Allez M., Lemann M., Bonnet J., Cattan P., Jian R., Modigliani R.* Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):947–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05614.x
 44. *Peyrin-Biroulet L., Ferrante M., Magro F., Campbell S., Franchimont D., Fidler H., et al.; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization.* Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):477–83. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.06.009
 45. *Coelho-Prabhu N., Kane S.* Does size really matter? *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):84–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001057
 46. *Rivière P., D'Haens G., Peyrin-Biroulet L., Baert F., Lambrecht G., Pariente B., et al.* Location but not severity of endoscopic lesions influences endoscopic remission rates in Crohn's Disease: A post hoc analysis of TAILORIX. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):134–41. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000834

Сведения об авторах

Ганич Екатерина Георгиевна* — врач-гастроэнтеролог, Центр для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31».

Контактная информация: dr.ganich@yandex.ru; 197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

Щукина Оксана Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: burmao@gmail.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Information about the authors

Ekaterina G. Ganich* — Gastroenterologist, Center for Patients with Inflammatory Bowel Diseases, City Center for IBD Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No. 31
Contact information: dr.ganich@yandex.ru; 197110, Saint Petersburg, Dinamo ave., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

Oksana B. Shchukina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of Inflammatory Bowel Diseases of the Clinic with a Clinical Diagnostic Center, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: burmao@gmail.com; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Поступила: 12.01.2023 Поступила после доработки: 30.06.2023

Принята: 01.09.2023 Опубликована: 30.10.2023

Submitted: 12.01.2023 Revision received: 30.06.2023

Accepted: 01.09.2023 Published: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Features of Crohn's Disease Depending on the Age of Disease Onset

Ekaterina G. Ganich^{1,*}, Oksana B. Shchukina²

¹ City Center for Inflammatory Bowel Diseases Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No 31, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to evaluate the characteristics of Crohn's disease depending on the age of the disease onset in patients observed in a specialized City Center for Inflammatory Bowel Diseases Diagnosis and Treatment.

Materials and methods. We observed 180 patients with an established diagnosis of Crohn's disease for 52 weeks, followed by a retrospective assessment. Patients were divided into three groups depending on the age of the onset of the disease according to the Paris classification (A1, A2, A3). The visits included: the collection of complaints, medical history, objective examination, clinical blood testing; biochemical blood testing (C-reactive protein); fecal calprotectin; ileocolonoscopy. Statistical processing of the obtained data was carried out using Excel, RStudio and the R language; for categorical data, the Pearson chi-square test or Fisher's exact test was used (for 2×2 tables with small samples). For categorical and quantitative, the Mann – Whitney *t*-test was used. Student's *t*-test was used to test the equality of means.

Results. The gender distribution and the average duration of the disease were comparable in all groups. At the time of diagnosis, ileocolitis ($p = 0.01$), inflammatory form of Crohn's disease ($p < 0.05$), and the upper gastrointestinal tract involvement ($p < 0.05$) were more frequently detected in group A1. Isolated colonic Crohn's disease predominated in group A3 ($p < 0.001$). No significant difference between the groups in the incidence of extraintestinal manifestations of the disease was found ($p = 0.32$). In group A1, there was a positive correlation between smoking and lack of response to therapy. In group A2, endoscopic remission was observed less frequently among smokers at the end of the study ($p < 0.05$). Anal fissures were noted as the most common perianal disease in all groups. In group A1, there was a positive correlation between clinical, laboratory and endoscopic remission and the absence of perianal disease. At the end of the follow-up, the worsening of endoscopic SES-CD level was observed more frequently in the patients with the onset before 30 years old in group A2 ($p = 0.01$).

Conclusions. Not only pediatric onset, but also the onset of Crohn's disease before the age of 40 is a risk factor for the progression of the disease and its more severe course.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, biological therapy, the age of the onset of Crohn's disease

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ganich E.G., Shchukina O.B. Features of Crohn's Disease Depending on the Age of Disease Onset. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):65–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-65-77>

Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания

Е.Г. Ганич^{1,*}, О.Б. Щукина²

¹ Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания у пациентов, наблюдающихся в специализированном городском центре диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Материалы и методы. Мы наблюдали 180 пациентов с установленным диагнозом «болезнь Крона» в течение 52 недель с последующей ретроспективной оценкой. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста начала заболевания согласно Парижской классификации (A1, A2, A3). На визитах проводились: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, клинический анализ крови; биохимический анализ крови (С-реактивный белок); фекальный кальпротектин; илеоколоноскопия с биопсией; морфологическое исследование биоптатов кишки. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Excel, RStudio и языка R, для категориальных данных использовались критерий χ^2 Пирсона

или точный тест Фишера (для таблиц 2×2 с малыми выборками). Для категориальных и количественных использовался *t*-test Манна — Уитни. Для проверки равенства средних значений использовался *t*-критерий Стьюдента.

Результаты. Распределение по полу и средняя продолжительность болезни были сопоставимы во всех группах. На момент установления диагноза в группе А1 чаще выявлялся илеоколит ($p = 0,01$), воспалительная форма болезни Крона ($p < 0,05$), поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$). В группе А3 преобладало изолированное поражение толстой кишки ($p < 0,001$). Достоверного различия между группами в частоте встречаемости внекишечных проявлений болезни установлено не было ($p = 0,32$). В группе А1 отмечалась положительная корреляция между курением и отсутствием ответа на терапию. В группе А2 среди курильщиков чаще регистрировалось отсутствие эндоскопической ремиссии на момент окончания исследования ($p < 0,05$). По характеру перианального поражения во всех группах отмечалось преобладание анальных трещин. В группе А1 отмечалась положительная корреляция между отсутствием перианального поражения и достижением клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии на момент окончания исследования. В группе А2 ухудшение по данным эндоскопического исследования наблюдалось чаще среди тех пациентов, кто заболел в возрасте до 30 лет ($p = 0,01$).

Выводы. Не только детский возраст, но и начало болезни Крона в возрасте до 40 лет являются фактором риска прогрессирования болезни и более тяжелого ее течения.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, возраст начала заболевания

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганич Е.Г., Шукина О.Б. Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):65–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-65-77>

Introduction

Crohn's disease is a chronic inflammatory disorder of the intestine that leads to progressive gut damage and patient disability. The main aim in managing Crohn's disease is to stop the disease progression. Studying the factors of poor prognosis helps to identify groups of patients for early treatment with biological therapy [1, 2].

Among the recognized factors of poor prognosis are currently listed: the presence of complications of the disease at the time of diagnosis, disease extension [1, 2], male gender [3], the presence of perianal disease [1, 4, 5], young age at the time of diagnosis [6–9] and the need for steroids at the time of diagnosis [5].

Many scientists consider the early onset of the disease as one of the factors of a poor outcome. Some studies have provided evidence that pediatric onset of Crohn's disease is characterized by a more severe disease course and a poor outcome [10, 11], and therefore requires early treatment with biological therapy that changes the natural course of the disease [1]. Some studies suggest that there is no such dependence and a poor prognosis for pediatric onset of Crohn's disease is associated with the duration of the disease [12;13]. Thus, the issue of the influence of the age of onset of Crohn's disease on its course remains controversial [9, 14–16].

Aim: to evaluate the characteristics of Crohn's disease depending on the age of the onset of the disease in patients observed in a specialized City Center for Inflammatory Bowel Diseases Diagnosis and Treatment.

Materials and methods

We examined 180 patients diagnosed with Crohn's disease (CD). The age of the onset of CD was assessed by the date of the patient's initial visit to the doctor with the corresponding clinical symptoms, due to the fact that in 78 % of the cases there was a delay in diagnosis by more than 1 year. Exclusion criteria were isolated upper gastrointestinal tract involvement and ostomy in previous case history.

Patients were divided into three groups depending on the age of the disease onset according to the Paris classification. Group A1 included patients with the onset disease before the age of 17 ($n = 60$), Group A2 — patients with the disease onset between the ages of 18 and 40 ($n = 60$), Group A3 — patients with the disease onset at the age over 40 ($n = 60$). Four hospital visits were carried out over one year (Fig. 1).

The clinical activity of the disease was assessed based on the complaints and the objective examination of the patient; the Harvey — Bradshaw index was used. Laboratory activity of the disease was assessed based on the clinical blood test data and erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and fecal calprotectin.

Ileocolonoscopy with SES-CD, Rutgeerts activity indices were used for the assessment of endoscopic disease activity.

The complaints, the objective examination and laboratory examination data were used for safety assessment.

Lifestyle correction included nutritional recommendations, as well as a history of tobacco smoking and its prevention.

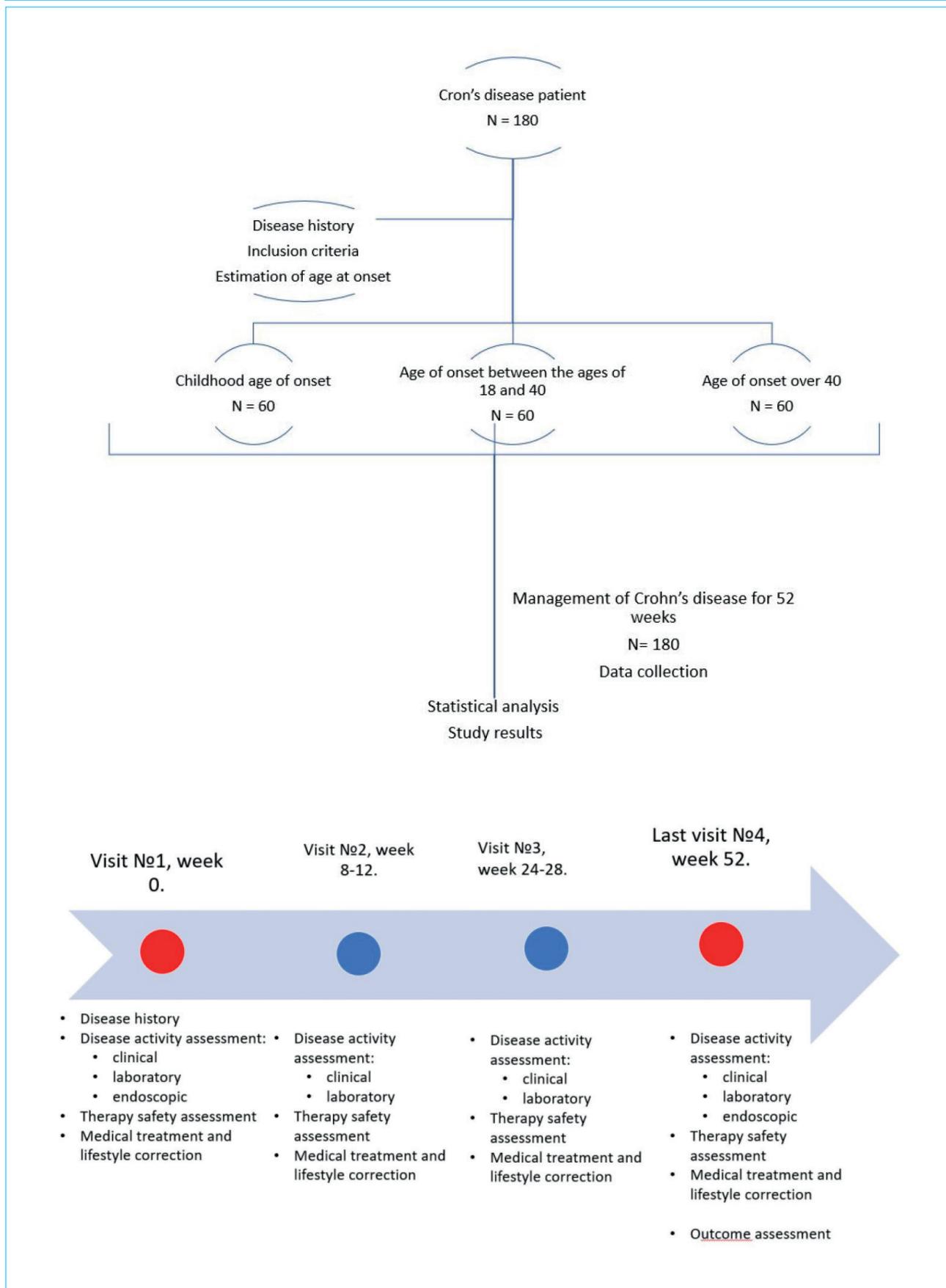


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

The main target was to achieve clinical, laboratory, and endoscopic remission. Clinical remission was regarded as the absence of abdominal pain and the normalization of stool frequency and consistency. Laboratory remission was regarded as the normalization of laboratory parameters (the levels of leukocytes, hemoglobin, platelets, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, the level of fecal calprotectin). Endoscopic remission was regarded as the absence of ulcerative lesions of the mucous membrane, SES-CD ≤ 3 points, Rutgeerts i0.

Statistical processing of the obtained data was carried out using Excel, RStudio and the R language; for categorical data, the Pearson chi-square test or Fisher's exact test was used (for 2×2 tables with small samples). For categorical and quantitative, the Mann – Whitney t -test was used. Student's t -test was used to test the equality of means.

Results

The characteristics of patients at the time of disease onset and diagnosis are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of patients at the time of disease onset and upon diagnosis of Crohn's disease
Таблица 1. Характеристика больных на момент начала заболевания и при постановке диагноза «болезнь Крона»

Parameters Признаки	Group A1 Группа А1 (n = 60)	Group A2 Группа А2 (n = 60)	Group A3 Группа А3 (n = 60)
Males / Females, n Мужской пол / Женский пол, n	31/29	32/28	21/39
Age at onset of disease Возраст на момент начала заболевания	14.5 yrs ± 2 yrs 1 m 14,5 года ± 2 года 1 мес.	29.2 yrs ± 6 yrs 1 m 29,2 года ± 6 лет 1 мес.	52 yrs ± 8 yrs 6 m 52 года ± 8 лет и 6 мес.
Diagnosis delay Время до постановки диагноза	10.1 months 10,1 мес.	36.5 months 36,5 мес.	31.8 months 31,8 мес.
Classification of Crohn's disease at the time of diagnosis (Paris classification 2011) Классификация болезни Крона при постановке диагноза (Парижская классификация 2011 г.)			
localization / локализация:			
- L1 (terminal ileitis / терминальный илеит)	12	16	10
- L2 (colitis / колит)	15	24	36
- L3 (ileocolitis / илеоколит)	33	21	14
- L4 (upper gastrointestinal tract involvement / поражение верхнего отдела ЖКТ)	11	4	3
form / форма:			
- B1 (inflammatory / воспалительная)	55	42	47
- B2 (stricturing / стриктурирующая)	2	7	2
- B3 (penetrating / пенетрирующая)	2	6	3
- B2B3 (penetrating with strictures / пенетрирующая со стриктурами)	1	5	8
- p (perianal / перианальная)	16	13	10
Medications at the time of diagnosis: Терапия, начатая при постановке диагноза:			
- no therapy / без терапии	0	2	0
- immunosuppressants (azathioprine/metotrexat) - иммуносупрессоры (азатиоприн/метотрексат)	28	14	17
- 5-ASA / 5-аминосалициловая кислота	57	58	60
- GIBT (Infliximab/Adalimumab/Vedolizumab) - ГИБТ (Инфликсимаб/Адалimumаб/Ведолизумаб)	9	2	0
- glucocorticosteroids / глюкокортикостероиды	32	20	21

Note: GIBT – genetically engineered biological therapy.

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

Gender distribution was comparable in all groups, albeit in Group A3 there was a slight predominance of females ($n = 39$, $p = 0.06$).

The most common complaints at diagnosis in all groups were frequent diarrhea, abdominal pain, and fever. Complaints of weight loss, general weakness and fever prevailed in Group A1 compared to the others, but no significant differences were identified.

The localization of CD at diagnosis in Group A1 was significantly more frequently represented by ileocolitis (L3) compared to the other groups ($p = 0.01$). In turn, in Group A3, isolated involvement of the colon significantly prevailed compared to the other groups ($p < 0.001$). Upper gastrointestinal tract involvement was significantly more common in Group A1 than in the other groups ($p < 0.05$). The inflammatory behavior of CD (B1) significantly predominated in Group A1 ($p < 0.05$). Perianal disease was also more common in Group A1, but there was no significant difference between the groups ($p = 0.27$).

Steroids use at the time of diagnosis was highest among patients in Group A1 ($n = 32$ vs. $n = 20$ and $n = 21$ in the other groups). Moreover, a positive correlation with laboratory remission at the end of study was noted among those patients of Group A1 who did not receive oral steroids at the time of diagnosis, while for the other two groups such a correlation was not found (Fig. 2).

There was a significant difference in the time from CD onset to biologic therapy start: in Group A1 it was 24 months on average, in Group A2 – 77 months, in Group A3 – 58 months ($p < 0.05$) (Fig. 3).

The most frequent indications for biological treatment were in Group A1 the ineffectiveness of immunosuppressants (40 % of the prescribed cases), complications of the disease (33 %) and steroid dependence (28 %), in Group A2 – immunosuppressants intolerance (55 %), their ineffectiveness (48 %), and steroid dependence (42 %); in Group A3 – immunosuppressants intolerance (75 %), steroid dependence (64 %) and immunosuppressants

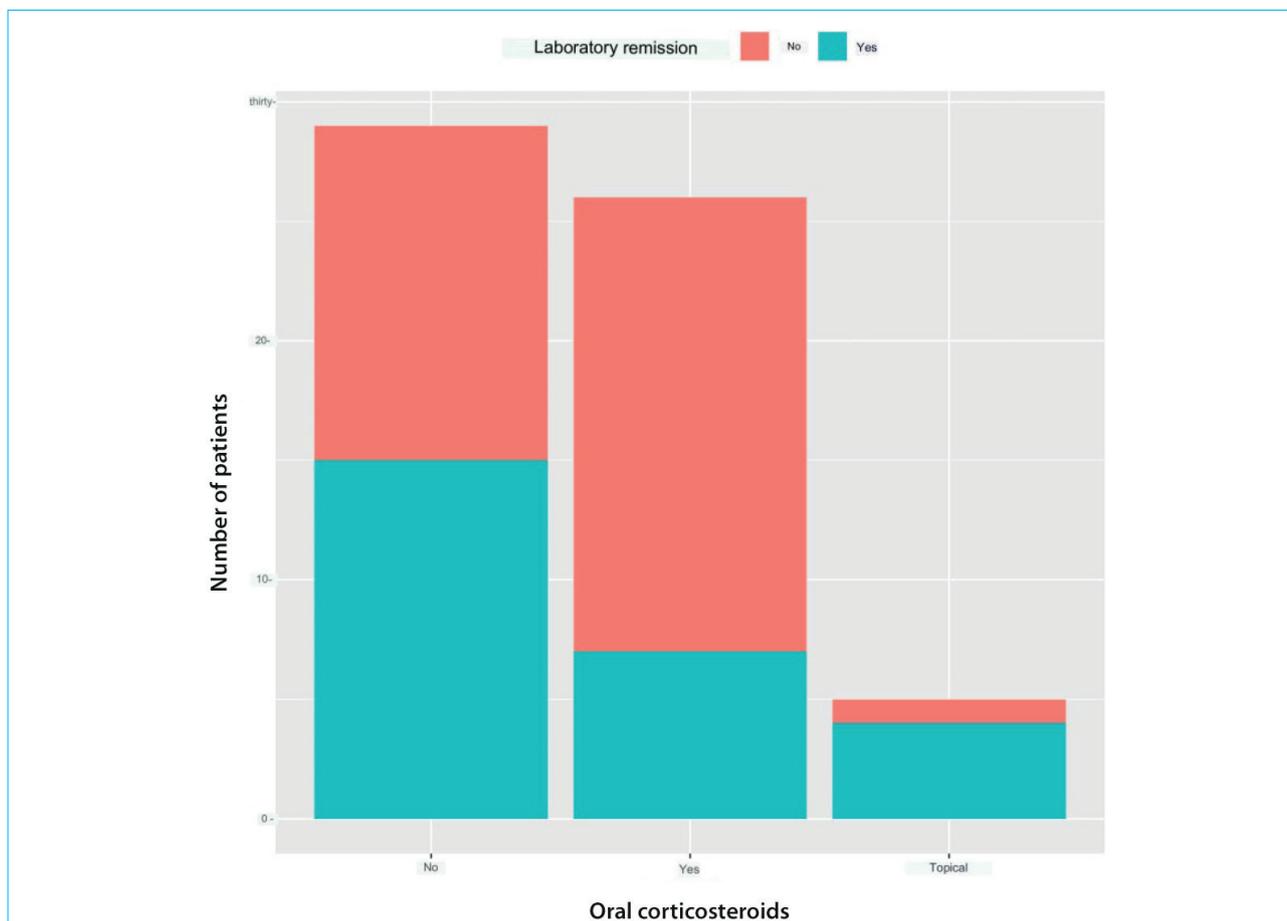


Figure 2. Association of laboratory remission at week 52 with the need for glucocorticosteroids at the time of diagnosis

Рисунок 2. Связь лабораторной ремиссии на 52-й неделе с потребностью в назначении глюкокортикостероидов во время постановки диагноза

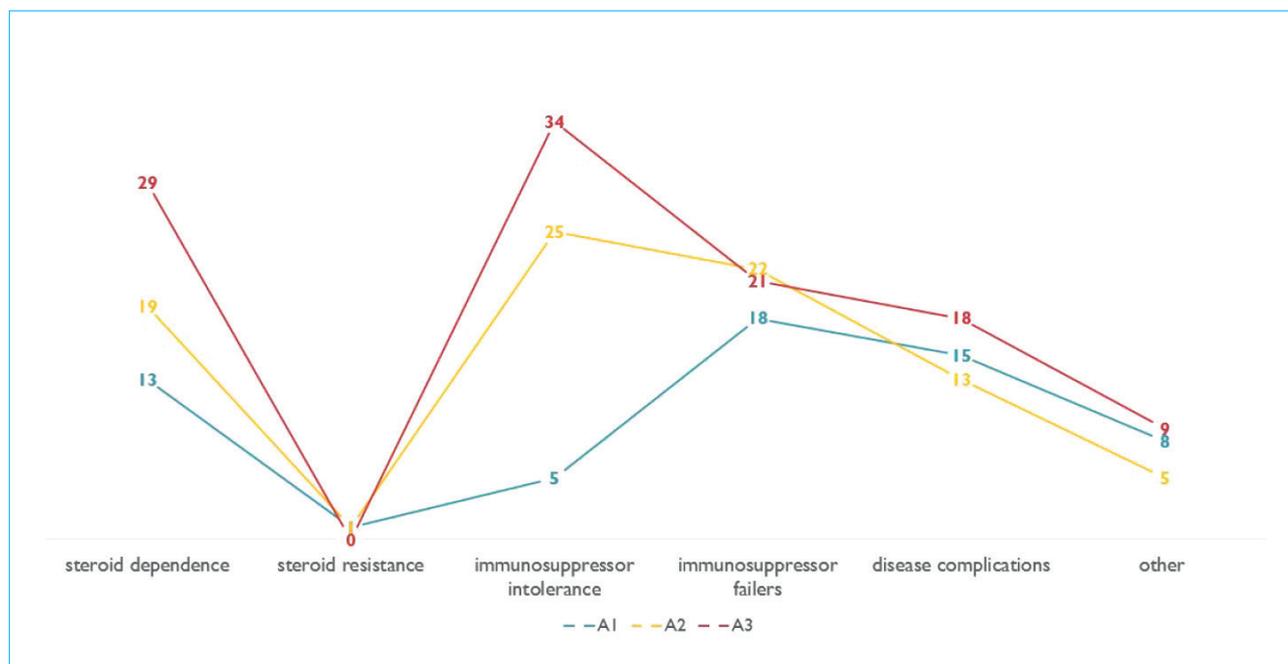


Figure 3. Indications for prescribing genetic engineering biological therapy

Рисунок 3. Показания для назначения генно-инженерной биологической терапии

ineffectiveness (45 %). The duration of biological therapy until the first study visit in Group A1 was 35.1 months on average, in group A2 – 11.5 months, and in Group A3 – 14 months.

CD duration at the time of the first study visit was comparable in the groups with the onset between the ages of 18 and 40 and over 40 years old and was 6 years 6 months and 6 years 1 month, respectively; and in the group with pediatric onset the average duration of the disease was significantly shorter and amounted to 4 years 7 months ($p < 0.05$) (Table 2).

The number of patients who continued to smoke was higher in the group with the onset of the disease between 18 and 40 years old. At the same time, the number of former smokers prevailed in Group A3 and amounted to 41.6 % of patients, but no statistically significant correlations with the outcome of the disease were obtained in Group A3.

In Group A1 there was a positive correlation between smoking and lack of response to therapy. Thus, lack of response to therapy, including unstable improvement, was noted more often among those who smoked during the study period (Fig. 4).

The absence of endoscopic remission was more often recorded at the final visit in Group A2 according to ileocolonoscopy in patients who continued to smoke ($p = 0.04$) (Fig. 5).

There was an increased number of complicated behavior in all groups at the first visit, while a significant difference remained in the number of

cases of the inflammatory behaviour of the disease between Groups A1 and A2 ($p < 0.05$). There were no changes in the number of complications during the study period from the first to the fourth visit.

A change in the extent of disease was recorded in only one patient from Group A1 (L1 to L3) and one patient from Group A2 (L2 to L3) during study period.

There was a relationship between the endoscopic progression of CD (larger ulcer size or larger area of mucosal lesions) and the onset of the disease at a younger age in Group A2 ($p = 0.01$) (Fig. 6).

There was no significant difference between the groups in the incidence of extraintestinal manifestations of the disease ($p = 0.32$) although they were most often recorded in Group A1. The combination of several extraintestinal manifestations was more common in the first and third groups, in 24 and 40 % of cases, respectively. Aphthous stomatitis occurred more frequently in Group A1 (48 %). Peripheral spondyloarthritis was most common in Group A3 (54 %). In group A2, extraintestinal manifestations were less common and no predominance of any of them was detected.

Anal fissures were the most common perianal complication: 65 % of patients – in Group A1, 71 % – in Group A2, and 85 % – in Group A3 (Table 4). We obtained a significant difference in the prevalence of perianal lesions in Group A1 in contrast to Group A3 at the first visit ($p = 0.02$).

Table 2. Characteristics of patients at the first visit**Таблица 2.** Характеристика больных на первом визите

Parameters Признаки	Group A1 Группа A1 (n = 60)	Group A2 Группа A2 (n = 60)	Group A3 Группа A3 (n = 60)
Duration of the disease Продолжительность болезни	4 yrs 7 months ± 3 yrs 7 months 4 года 7 мес. ± 3 года 7 мес.	6 yrs 6 months ± 6 yrs 5 months 6 лет 6 мес. ± 6 лет 5 мес.	6 yrs 2 months ± 4 yrs 9 months 6 лет 2 мес. ± 4 года 9 мес.
Smoking / Статус курения:			
- current smoker / курит	5	9	6
- never smoked / никогда не курил	44	37	29
- former smoker / курил ранее, бросил	1	14	25
Classification of Crohn's disease at the time of diagnosis (Paris classification 2011) Классификация болезни Крона на момент первого визита (Парижская классификация 2011 г.)			
localization / локализация:			
- L1 (terminal ileitis / терминальный илеит)	8	14	8
- L2 (colitis / колит)	4	14	29
- L3 (ileocolitis / илеоколит)	48	32	23
- L4 (upper gastrointestinal tract involvement) / поражение верхнего отдела ЖКТ	11	6	6
form / форма:			
- B1 (inflammatory / воспалительная)	45	34	39
- B2 (stricturing / стриктурирующая)	6	11	9
- B3 (penetrating / пенетрирующая)	6	5	2
- B2B3 (penetrating with strictures / пенетрирующая со стриктурами)	3	10	10
- p (perianal / перианальная)	26	21	14
Medication at the first visit: Терапия на момент первого визита:			
- no therapy / без терапии	3	6	2
- immunosuppressants / иммуносупрессоры	13	18	12
- 5-ASA / 5-аминосалициловая кислота	20	27	25
- tumor necrosis factor- α inhibitors (monotherapy) / ингибиторы фактора некроза опухоли- (монотерапия)	19	17	20
- tumor necrosis factor- α inhibitors + immunosuppressants / ингибиторы фактора некроза опухоли + иммуносупрессоры	20	8	6
- anti-integrin therapy / антиинтегриновая терапия	0	0	4
- anti-integrin therapy + immunosuppressants / антиинтегриновая терапия + иммуносупрессоры	1	2	2
- glucocorticosteroids, of which (glucocorticosteroids + immunosuppressants and/or + GIBT) / глюкокортикостероиды, из них (глюкокортикостероиды + иммуно- супрессоры и/или + ГИБТ)	3 (3)	11 (5)	7 (6)

The need for surgical treatment for perianal complications was numerically highest in Group A1 (46 %). Interestingly, not a single patient from Group A3 was operated on again. At the end of the study, endoscopic remission in patients who had perianal disease was recorded in 31 % of patients in Group A1, in 43 % – in Group A2, and in 50 % – in Group A3. In Group A1, there was

a positive correlation between clinical, laboratory and endoscopic remission and the absence of perianal lesions.

At the end of study, clinical, laboratory and endoscopic remission was observed in 40 % of patients in Group A1, in 41.6 % – in Group A2, and in 46 % – in Group A3. These patients had similar clinical findings. In those patients who received

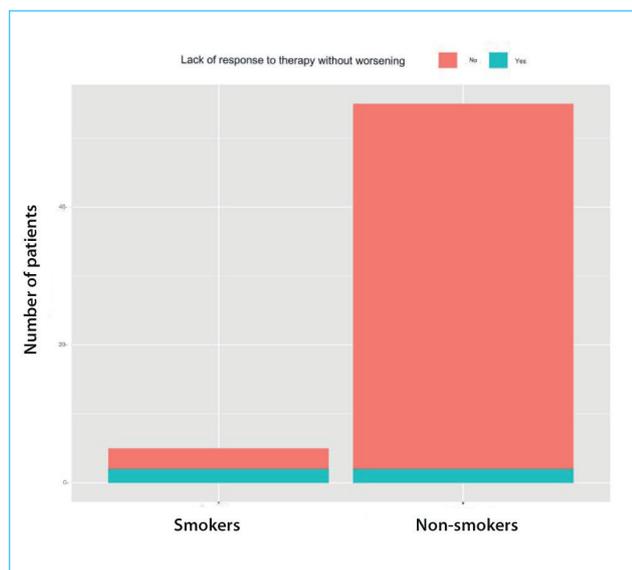


Figure 4. Relationship between smoking status and response to treatment at the fourth visit

Рисунок 4. Зависимость между статусом курения и ответом на терапию на четвертом визите

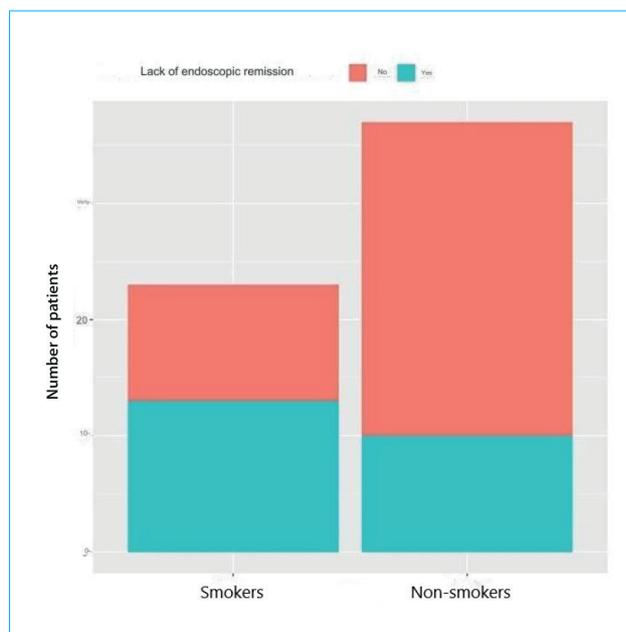


Figure 5. Relationship between smoking status and endoscopic outcome at the fourth visit

Рисунок 5. Зависимость между статусом курения и эндоскопическим исходом на четвертом визите

biological therapy, the clinical and laboratory response to the induction course of the drug was recorded. They had inflammatory behaviour of the disease. Deep ulceration didn't record in most cases according to endoscopy. In those patients who received traditional therapy, inflammatory behaviour of the disease was recorded. Among them, the following were not recorded: steroid dependence, deep ulcerations of the mucous membrane according to endoscopy, and perianal disease.

Discussion

Our study confirmed the predominance of colonic Crohn's disease localization in patients whose age of onset was over 40 years old, which corresponds to the data obtained by other authors [8, 17, 18]. In patients who had pediatric onset of Crohn's disease, an extensive lesion (ileocolitis) predominates, which is consistent with the data obtained [19]. The incidence of colonic localization of Crohn's disease in patients over the age of 40 years old in our population was similar to the European population (58 % vs. to 60 % in patients in Northern France) [8]. It is known that colon lesions are more common among female patients [20, 21]. This may explain the predominance of colonic localization in Group A3.

Perianal disease in general, and severe forms of perianal disease in particular, are more common in patients with pediatric onset and are associated

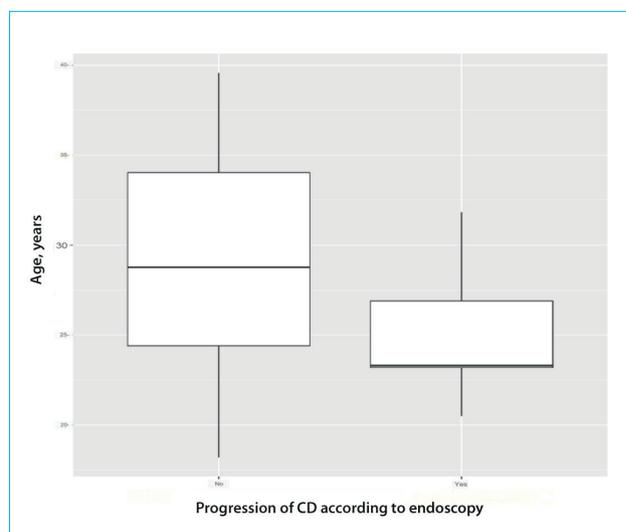


Figure 6. Relationship between age of onset and progression of Crohn's disease as determined by endoscopy at the fourth visit

Рисунок 6. Зависимость между возрастом начала болезни и прогрессированием болезни Крона по данным эндоскопии на четвертом визите

with a worse prognosis and a greater need for intensified therapy [22]. Moreover, the presence of perianal disease is considered a more significant factor in poor prognosis than the age of the disease onset [22]. We confirmed that perianal involvement is an independent factor for poor prognosis in

Table 3. Extraintestinal manifestations of the disease at the time of the first follow-up visit**Таблица 3.** Внекишечные проявления болезни на момент первого визита в рамках наблюдения

Extraintestinal manifestations <i>Внекишечные проявления</i>	Group A1 <i>Группа А1</i> (n = 60)	Group A2 <i>Группа А2</i> (n = 60)	Group A3 <i>Группа А3</i> (n = 60)
Total patients with EIM / <i>Всего пациентов с ВКП</i>	29	10	22
Patients with two or more EIM / <i>Пациенты с двумя и более ВКП</i>	7	3	9
Skin involvement / <i>Поражение кожи:</i>			
- erythema nodosum / <i>узловатая эритема</i>	4	3	3
- pyoderma gangrenosum / <i>гангренозная пиодермия</i>	1	0	1
Damage to the mucous membranes (aphthous stomatitis) <i>Поражение слизистых (афтозный стоматит)</i>	14	3	5
Eye involvement / <i>Поражение глаз:</i>			
- uveitis / <i>увеит</i>	2	1	0
- iridocyclitis / <i>иридоциклит</i>	0	1	3
- episcleritis / <i>эписклерит</i>	1	1	0
Arthropathies / <i>Артропатии:</i>			
- peripheral spondyloarthritis / <i>периферический спондилоартрит</i>	10	1	12
- axial spondyloarthritis / <i>осевой спондилоартрит</i>	0	2	4
Ankylosing spondylitis (sacroiliitis) <i>Анкилозирующий спондилит (сакроилеит)</i>	0	2	5
Primary sclerosing cholangitis <i>Первичный склерозирующий холангит</i>	2	1	0
Psoriasis / <i>Псориаз</i>	2	3	4
Osteoporosis / <i>Остеопороз</i>	1	0	4

Note: EIM – extraintestinal manifestations.

Примечание: ВКП – внекишечные проявления.

Table 4. Perianal lesions in groups at the first visit to the Center (%)**Таблица 4.** Перианальные поражения в группах при первом визите в центр (%)

The nature of the perianal lesion <i>Характер перианального поражения</i>	Group A1 <i>Группа А1</i> (n = 26)	Group A2 <i>Группа А2</i> (n = 21)	Group A3 <i>Группа А3</i> (n = 14)
Anal fissures / <i>Анальные трещины</i>	65	71	85
Acute paraproctitis / <i>Острый парапроктит</i>	27	24	21
Simple perianal fistula / <i>Простой перианальный свищ</i>	27	14	21
Complex perianal fistula / <i>Сложный перианальный свищ</i>	27	19	7
Operated (repeatedly) / <i>Оперированы (повторно)</i>	46 (19)	42 (9)	28 (0)

patients with pediatric onset. In all three groups, not a single patient who received traditional therapy and was in remission at the end of the study had perianal disease. An association between perianal lesions and the risk of intestinal surgery was not found, regardless of the presence of perianal lesions at the time of the disease onset or its occurrence during the course of the disease, although similar findings have been described previously [23, 24]. H. Wang et al. [23] also obtained evidence that perianal lesions occurring in childhood are more severe, while perianal lesions occurring in adulthood are more often a predictor of severe intestinal damage [23]. P. Mortreux et al. [25]

analyzed a cohort of patients with the onset of the disease in the childhood and revealed a high incidence of anal fissures, while extensive endoscopic lesions predominated in such patients (colitis, ileocolitis and upper gastrointestinal involvement). This is consistent with our data obtained in patients with pediatric onset. According to our data, patients with the age of onset over 40 years old had a milder nature of perianal lesions and less need for surgical treatment than patients with the age of onset under 18 years. We did not obtain a significant difference in the prevalence of extraintestinal manifestations frequency in patients depending on the age of onset of the disease; in

addition, extraintestinal manifestations predominated in the group with the onset of Crohn's disease in the childhood, and M. Calafat et al. [21] obtained a significant predominance of the presence of extraintestinal manifestations in the elderly [21]. Extensive damage to the gastrointestinal tract in patients with pediatric onset, as well as the involvement of the upper gastrointestinal tract, dictates earlier biologic treatment in order to prevent the development of complications of the disease that require intestinal surgery [19].

An important circumstance was that the duration of the disease in the group with pediatric onset was shorter (Group A1 – 4.7; Group A2 – 6.6; Group A3 – 6.2 years), since it is known that over time the disease can progress with the development of complications [26]. According to studies in the European population, over the first five years, approximately 34 % of patients develop complications of Crohn's disease [27, 28], which is consistent with our data. The pediatric onset of the disease as a risk factor for its progression [29] is confirmed by our retrospective assessment, during which the development of complications was most common in patients with pediatric onset of Crohn's disease. There was a significant predominance of the inflammatory behavior in patients with pediatric onset at diagnosis ($p < 0.05$), which we associate with a significant difference in the delay in diagnosis in patients with the onset of the disease over 18 years old ($p < 0.01$). At the final study visit (week 52), not a single change in the disease behavior was recorded, which indicates adequate management tactics and timely prescription and therapy correction.

The number of stricturing complications of the disease (B2 and B2B3) was comparable in groups with the onset of the disease over 18 years and was greater than in the group with pediatric onset ($p = 0.04$). This may be explained by earlier biologic treatment in the pediatric onset group. S.B. Yang et al. [30] showed that the age of onset over 40 years and the disease duration of more than 5 years lead to the risk of developing stricturing complications, while the average age of the patients with stricturing complications was 37.6 ± 15 years [30]. And in a study by M. Calafat et al. [21] the incidence of complications was the same as in the group of patients with an earlier onset of an inflammatory bowel disease [21]. Stricturing complications of Crohn's disease are an urgent and significant problem, which is associated with the lack of classifications of the fibrosis degree and recommendations for its management, therefore, at present, fibrosis of intestinal tissue most often leads to the need for surgery and often to the patient's disability [31]. Inflammation in

Crohn's disease can also lead to the formation of inflammatory stenosis, and, accordingly, such stenosis can regress with adequate anti-inflammatory therapy. At the same time, there is no unambiguous data on the moment of the onset of tissue fibrosis, and fibrosis often accompanies inflammation. Currently, there are no drugs that can effectively stop or reduce fibrosis in the gastrointestinal tube [32]. When studying the physiology of fibrosis, several interesting facts were discovered. Thus, the increasing age was a factor in the functional heterogeneity of fibroblasts in mice. Old mice showed variability in the rate of wound healing [33]. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis resolved spontaneously in young mice, while in old mice it remained irreversible. The mechanisms underlying this are associated with changes in collagen metabolism during aging, as well as changes in the cytokine 'composition' of wounds during healing [34]. Also, we know about the connection between the human microbiome and the process of fibrosis. It has been found that certain microbial populations are able to influence the progression of fibrosis [35]. It is now known that the human microbiome is influenced by many factors, one of which is the age of the individual. It is possible that the physiology of intestinal fibrosis differs between younger and older patients with Crohn's disease, which may account for differences in the incidence of stricturing complications in children and adults, although scientists more often attribute this difference to the delay in diagnosis in adults as opposed to children [23, 36].

In a study by H.J. Kim et al. [37] on patients with pediatric onset, a family history of Grade 1 inflammatory bowel disease, isolated ileal involvement at diagnosis, and positive antibody titers against *Saccharomyces cerevisiae* were associated with the evolution of the disease course. Early treatment with biological agents significantly reduced disease progression. This study suggests that early aggressive therapy should be considered in children with inflammatory Crohn's disease and risk factors for disease progression to improve long-term outcomes [37].

Smoking is an independent factor for poor outcome [38]. We have also confirmed this for groups with the disease onset before 40 years old. Such data was not obtained for patients with the age of onset over 40 years.

In our cohort of patients, immunosuppressants intolerance and steroid dependence among patients treated with biologic agents were highest in the group with the disease onset age over 40 years, which is consistent with previously published data [39, 40], while in some previous studies such a difference was not noticed [17, 18].

It is known that among the complaints presented by patients, the most common are complaints of diarrhea, abdominal pain and weight loss [41]. We did not obtain a significant difference between the complaints that patients presented depending on the age of onset of the disease, despite the fact that there were significant differences between the groups in the location and behavior of the disease. Also, no differences in the clinical features of the disease are noted in the literature [13]. O.B. Shchukina [42] showed that a frequently identified symptom was general weakness, in 37 % of patients, regardless of the disease behavior. According to our data, most often complaints of general weakness were made by patients with pediatric onset (56 %), 35 % of patients who became ill at the age of 18–40 years, and 21 % of patients with the onset at over 40 years old (in total, 37 % of patients).

Mucosal healing in Crohn's disease is one of the therapy targets, as it improves the prognosis [43]. There is evidence that the presence of deep ulceration according to ileocolonoscopy is a risk factor for colectomy, which can be considered as a predictor of poor outcome [44]. According to N. Coelho-Prabhu et al. [45], deep ulceration and the size of the ulcers were not a predictor of the lack of mucosal healing, while they were precisely

the localization of ulcers in the rectum and terminal ileum [45]. Similar data were obtained by P. Rivière et al. [46]. In our study, we did not find a connection between the presence of deep ulceration according to ileocolonoscopy and/or its localization and the absence of endoscopic remission within a year.

Conclusion

Pediatric onset of Crohn's disease is characterized by more extensive gastrointestinal lesions and more severe perianal lesions, which entails the need for more frequent and earlier treatment with biological agents in order to prevent the development of disease complications.

Crohn's disease with the onset at over 40 years old is characterized by a more frequent localization in the colon, which requires a more thorough differential diagnosis with ulcerative colitis in order to minimize delay in diagnosis and timely initiation of adequate therapy.

The onset of Crohn's disease before the age of 40 years should be considered as a factor of poor outcome.

Smoking should be considered as a risk factor for disease progression, especially in patients with the onset before the age of 40 years.

References / Литература

1. Torres J., Caprioli F., Katsanos K.H., Lobatón T., Micic D., Zerôncio M., et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1385–94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw116
2. Cesarini M., Collins G.S., Rönblom A., Santos A., Wang L.M., Sjöberg D., et al. Predicting the individual risk of acute severe colitis at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):335–41. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw159
3. Magro F., Dias C.C., Portela F., Miranda M., Fernandes S., Bernardo S., et al; GEDII [Portuguese IBD Group]. Development and validation of risk matrices concerning ulcerative colitis outcomes – Bayesian network analysis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):401–9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy168
4. Beaugerie L., Seksik P., Nion-Larmurier I., Gendre J.P., Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.019
5. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):948–54. DOI: 10.1080/00365520801957149
6. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53. DOI: 10.1136/gut.2005.082909
7. Song E.M., Kim N., Lee S.H., Chang K., Hwang S.W., Park S.H., et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(4):417–25. DOI: 10.1080/00365521.2018.1437927
8. Charpentier C., Salleron J., Savoye G., Fumery M., Merle V., Laberanne J.E., et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303864
9. Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M., Savoye G., Salleron J., Dauchet L., et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89–94. DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.005
10. Yang C.H., Ding J., Gao Y., Chen X., Yang Z.B., Xiao S.D. Risk factors that predict the requirement of aggressive therapy among Chinese patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2011;12(2):99–104. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00484.x
11. Dias C.C., Rodrigues P.P., da Costa-Pereira A., Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3866–71. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3866
12. Halligan S., Boone D., Archer L., Ahmad T., Bloom S., Rodriguez-Justo M., et al. Prognostic biomarkers to identify patients likely to develop severe Crohn's disease: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2021;25(45):1–66. DOI: 10.3310/hta25450
13. Langholz E., Munkholm P., Krasilnikoff P.A., Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):139–47. DOI: 10.3109/00365529709000184
14. Everhov A.H., Halfearson J., Myrelid P., Sachs M.C., Nordenvall C., Söderling J., et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518–28.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.034

15. Kariyawasam V.C., Kim S., Mourad F.H., Selinger C.P., Katelaris P.H., Brian Jones D., et al. Comorbidities rather than age are associated with the use of immunomodulators in elderly-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1390–8. DOI: 10.1093/ibd/izy389
16. Ananthakrishnan A.N., Shi H.Y., Tang W., Law C.C., Sung J.J., Chan F.K., et al. Systematic review and meta-analysis: Phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1224–36. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw054
17. Jeuring S.F., van den Heuvel T.R., Zeegers M.P., Hammeteman W.H., Romberg-Camps M.J., Oostenbrug L.E., et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age – an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1425–34. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000738
18. Viola A., Monterubbiani R., Scalisi G., Furfaro F., Rea M., Saibeni S., et al.; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Late-onset Crohn's disease: A comparison of disease behaviour and therapy with younger adult patients: The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 'AGED' study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(11):1361–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001546
19. Park S.H., Im J.P., Park H., Jeong S.K., Lee J.H., Rhee K.H., et al. Clinical features and long-term outcomes of paediatric-onset inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea. *J Crohns Colitis.* 2022;16(2):207–15. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab132
20. Chiarello M.M., Cariati M., Brisinda G. Colonic Crohn's disease – decision is more important than incision: A surgical dilemma. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(1):1–6. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i1.1
21. Calafat M., González-Muñoz C., Fortuny M., Roig C., Calm A., Mombiola A., et al. Impact of immunosuppressants on SARS-CoV-2 infection in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(8):2355–9. DOI: 10.1007/s40520-021-01917-9
22. Atia O., Focht G., Lujan R., Ledder O., Greenfeld S., Kariv R., et al. Perianal Crohn disease is more common in children and is associated with complicated disease course despite higher utilization of biologics: A population-based study from the epidemiology group of the Israeli IBD Research Nucleus (epiIRN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(6):788–93. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003422
23. Wang H., Wu Y., Ye C., Liu Z., Wang X. Perianal disease onset age is associated with distinct disease features and need for intestinal resection in perianal Crohn's disease: A ten-year hospital-based observational study in China. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):376. DOI: 10.1186/s12876-021-01961-9
24. Zhao M., Lo B.Z.S., Vester-Andersen M.K., Vind I., Bendtsen F., Burisch J. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn's disease in a Danish population-based inception cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(7):1227–36. DOI: 10.1093/ibd/izy374
25. Mortreux P., Leroyer A., Dupont C., Ley D., Bertrand V., Spyckerelle C., et al. OP35 Natural history of anal ulcerations in pediatric-onset Crohn's Disease: A population-based study. *Abstract for The 17th Congress of ECCO. Scientific Session 10: Beyond the gut.* 2022. URL: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/op35-natural-history-of-anal-ulcerations-in-pediatric-onset-crohn-s-disease-a-population-based-study.html>
26. Tarrant K.M., Barclay M.L., Frampton C.M., Gearry R.B. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3082–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x
27. Thia K.T., Sandborn W.J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Loftus E.V. Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1147–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.070
28. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J., Turck D., Dupas J.L., Mouterde O., et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1106–13. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079
29. Ministro P., Dias C.C., Portela F., Fernandes S., Bernardo S., Pires F., et al. Age at diagnosis is determinant for the outcome of inflammatory bowel disease: Is it a myth? *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(2):e00309. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000309
30. Yang S.B., Du S.W., Wang J.H. Correlation between age of onset and gastrointestinal stenosis in hospitalized patients with Crohn's disease. *World J Clin Cases.* 2020;8(13):2769–77. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i13.2769
31. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
32. D'Alessio S., Ungaro F., Noviello D., Lovisa S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: The gut thickens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(3):169–84. DOI: 10.1038/s41575-021-00543-0
33. Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A. Fibrosis: From mechanisms to medicines. *Nature.* 2020;587(7835):555–66. DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9
34. Tashiro J., Elliot S.J., Gerth D.J., Xia X., Pereira-Simon S., Choi R., et al. Therapeutic benefits of young, but not old, adipose-derived mesenchymal stem cells in a chronic mouse model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Transl Res.* 2015;166(6):554–67. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.09.004
35. Costa C.F.F.A., Sampaio-Maia B., Araujo R., Nascimento D.S., Ferreira-Gomes J., Pestana M., et al. Gut microbiome and organ fibrosis. *Nutrients.* 2022;14(2):352. DOI: 10.3390/nu14020352
36. Schoepfer A., Santos J., Fournier N., Schibli S., Spalinger J., Vavricka S., et al. Systematic analysis of the impact of diagnostic delay on bowel damage in paediatric versus adult onset Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(10):1334–42. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz065
37. Kim H.J., Oh S.H., Lee S.H., Kim Y.B., Kim D.Y., Park S.H., et al. Risk factors for disease behavior evolution and efficacy of biologics in reducing progression in pediatric patients with nonstricturing, nonpenetrating Crohn's disease at diagnosis: A single-center experience in Korea. *Gut Liver.* 2021;15(6):851–7. DOI: 10.5009/gnl20279
38. Lovasz B.D., Lakatos L., Horvath A., Szita I., Pandur T., Mandel M., et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol.* 2013;19(14):2217–26. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2217
39. Rozich J.J., Luo J., Dulai P.S., Collins A.E., Pham L., Boland B.S., et al. Disease- and treatment-related complications in older patients with inflammatory bowel diseases: Comparison of adult-onset vs elderly-onset disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(8):1215–23. DOI: 10.1093/ibd/izaa308
40. Calafat M., Mañosa M., Cañete F., Ricart E., Iglesias E., Calvo M., et al.; ENEIDA registry of GETECCU. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):780–8. DOI: 10.1111/apt.15458
41. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., et al.; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
42. Шуккина О.Б. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. [Schukina O.B. Differential diagnostic and prognostic criteria of clinical forms of

- Crohn's disease: *Dissertation Thesis of Cand. Sci. (Med.)*. Saint Petersburg, 2017. (In Russ.)].
43. Allez M., Lemann M., Bonnet J., Cattan P., Jian R., Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):947–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05614.x
44. Peyrin-Biroulet L., Ferrante M., Magro F., Campbell S., Franchimont D., Fidder H., et al.; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(5):477–83. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.06.009
45. Coelho-Prabhu N., Kane S. Does size really matter? *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):84–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001057
46. Rivière P., D'Haens G., Peyrin-Biroulet L., Baert F., Lambrecht G., Pariente B., et al. Location but not severity of endoscopic lesions influences endoscopic remission rates in Crohn's Disease: A post hoc analysis of TAILORIX. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):134–41. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000834

Information about the authors

Ekaterina G. Ganich* — Gastroenterologist, Center for Patients with Inflammatory Bowel Diseases, City Center for IBD Diagnosis and Treatment, City Clinical Hospital No. 31
Contact information: dr.ganich@yandex.ru;
197110, Saint Petersburg, Dinamo ave., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

Oksana B. Shchukina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of Inflammatory Bowel Diseases of the Clinic with a Clinical Diagnostic Center, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: burmao@gmail.com;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Сведения об авторах

Ганич Екатерина Георгиевна* — врач-гастроэнтеролог, Центр для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31».
Контактная информация: dr.ganich@yandex.ru;
197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>

Щукина Оксана Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: burmao@gmail.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Submitted: 12.01.2023 Revision received: 30.06.2023

Accepted: 01.09.2023 Published: 30.10.2023

Поступила: 12.01.2023 Поступила после доработки: 30.06.2023

Принята: 01.09.2023 Опубликовано: 30.10.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87>
УДК 616.367-072.1:[615.31:547.541.2]



Применение L-ментола при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Проспективное рандомизированное двуцентровое исследование

М.А. Анищенко^{1,2,*}, М.А. Назмеев³, С.Г. Шаповальянц^{1,2}, С.А. Будзинский^{1,2},
А.В. Рогов³, Р.Р. Зайнутдинов³, А.С. Мельникова¹, Е.Д. Федоров^{1,2}, Е.Н. Платонова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань,
Российская Федерация

Цель исследования: изучение влияния препарата L-ментола на перистальтику двенадцатиперстной кишки (ДПК), результаты канюляции устья большого сосочка ДПК, эффективность и безопасность эндоскопических ретроградных транспапиллярных вмешательств (ЭРТВ).

Материалы и методы. Представлены результаты проспективного двуцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. С января по ноябрь 2022 г. в двух клиниках в научную работу были включены 126 пациентов: 69 (54,8 %) мужчин и 57 (45,2 %) женщин, средний возраст — $62,1 \pm 1,8$ года. Критериями включения были возраст 18–75 лет, наличие показаний к ЭРТВ, отсутствие предшествующей эндоскопической папиллотомии, отсутствие аллергии на ментол, согласие на участие в исследовании. После рандомизации в основную группу «L» вошли 70 пациентов, в контрольную — 56. Пациентам из группы «L» проводилось орошение просвета ДПК 25 мл (160 мг) L-ментола (Спектавиум), пациентам в контрольной группе — 25 мл физиологического раствора. Перистальтическую активность изучали до и через 3 минуты после введения препарата. Интенсивность перистальтики оценивали по модифицированной шкале Niki: 0 баллов — полное отсутствие перистальтики, 1 балл — единичные перистальтические волны, 2 балла — интенсивная перистальтика, мало поддающаяся расправлению при максимальной инсуффляции, 3 балла — выраженная перистальтика.

Результаты. Через три минуты в группе «L» отмечено угнетение перистальтических волн: 0 баллов — 63 (90 %) пациента, 1 балл — 6 (8,6 %) больных; в контрольной группе перистальтика ожидаемо сохраняла свою интенсивность ($p < 0,05$). Успешная селективная канюляция достигнута у 64 (91,4 %) пациентов группы «L» и у 41 (73,2 %) пациента контрольной группы ($p < 0,05$). К неканюляционной эндоскопической папиллотомии прибегли в 6 (8,5 %) случаях в группе «L» и в 14 (25 %) — в контрольной группе. В целом успешная канюляция была достигнута у 100 % пациентов группы «L» и у 94,5 % — в контрольной группе ($p < 0,05$). Продолжительность вмешательства значительно сократилась в группе «L»: $40 \pm 2,5$ vs. $50,3 \pm 3,6$ минуты. Среди осложнений было зарегистрировано только интраоперационное кровотечение (2 (2,9 %) — группа «L», 5 (8,9 %) — контрольная группа), которое во всех случаях было устранено эндоскопически.

Заключение. Применение L-ментола во время ЭРТВ помогает добиться заметного угнетения перистальтики, способствует успешной канюляции, сокращает время вмешательства, минимизирует риск интраоперационных осложнений. Таким образом, L-ментол продемонстрировал свою эффективность и безопасность, что позволяет использовать его в арсенале борьбы с усиленной перистальтикой при проведении ЭРТВ.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, перистальтика, L-ментол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анищенко М.А., Назмеев М.А., Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Рогов А.В., Зайнутдинов Р.Р., Мельникова А.С., Федоров Е.Д., Платонова Е.Н. Применение L-ментола при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Проспективное рандомизированное двуцентровое исследование. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):78–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87>

The Use of L-Menthol in Endoscopic Transpapillary Interventions. Prospective Randomized Dual-Center Study

Maria A. Anishchenko^{1,2,*}, Marat A. Nazmeev³, Sergei G. Shapovalyants^{1,2}, Stanislav A. Budzinsky^{1,2}, Andrey V. Rogov³, Ruslan R. Zaynutdinov³, Anna S. Melnikova¹, Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Elena N. Platonova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

Aim: to study the effect of L-menthol on duodenal peristalsis, the results of cannulation of the papilla, the effectiveness and safety of endoscopic retrograde transpapillary interventions (ERTI).

Materials and methods. A prospective two-center randomized placebo-controlled trial was carried out from January to November 2022 in two centers. The study included 126 patients, 69 (54.8 %) men and 57 (45.2 %) women, mean age — 62.1 ± 1.8 years. The inclusion criteria were age 18–75 years, indications for ERTI, absence of previous endoscopic papillotomy, absence of allergy to menthol, consent to participate in the study. After randomization, the main group (“L”) included 70 patients, the control group — 56. Patients in group “L” were irrigated with 25 mL (160 mg) of L-menthol (Spectavium), patients in the control group — with 25 mL of saline solution. Peristaltic activity was studied before and three minutes after administration of the drug. The intensity of peristalsis was assessed according to a modified Hiki scale: 0 points — complete absence of peristalsis; 1 point — single peristaltic waves; 2 points — intense peristalsis, little amenable to straightening at maximum insufflation; 3 points — pronounced peristalsis.

Results. Three minutes post-irrigation, the suppression of peristaltic waves was noted in the experimental group “L”: 0 points — 63 (90 %) patients, 1 point — 6 (8.6 %) patients, compared to the control, with no change in peristalsis ($p < 0.05$). Successful selective cannulation was achieved in 64 (91.4 %) patients of group “L” and in 41 (73.2 %) — of the control group ($p < 0.05$). Non-cannulation endoscopic papillotomy had to be used in 6 (8.5 %) cases in group “L” and in 14 (25 %) cases in the control group. In general, successful cannulation was achieved in 100 % of patients in group “L”, and in 94.5 % — in the control group ($p < 0.05$). The duration of the intervention was significantly reduced in group “L” — 40 ± 2.5 vs. 50.3 ± 3.6 min. Among the complications, only intraoperative bleeding was registered (2 (2.9 %) — group “L”, 5 (8.9 %) — the control group), which was eliminated endoscopically in all cases.

Conclusion. The use of L-menthol during ERTI helps to achieve noticeable inhibition of peristalsis, promotes successful cannulation, reduces the intervention time, minimizes the risk of intraoperative complications. Thus, L-menthol has demonstrated its effectiveness and safety, which makes it possible to use it in the arsenal of combating enhanced peristalsis during ERTI.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, peristalsis, L-menthol

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Anishchenko M.A., Nazmeev M.A., Shapovalyants S.G., Budzinsky S.A., Rogov A.V., Zaynutdinov R.R., Melnikova A.S., Fedorov E.D., Platonova E.N. The Use of L-Menthol in Endoscopic Transpapillary Interventions. Prospective Randomized Dual-Center Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):78–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87>

Введение

Эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства (ЭРТВ) служат «золотым стандартом» мини-инвазивного лечения целого ряда заболеваний панкреато-билиарной зоны [1–3]. Одним из ключевых этапов любого ретроградного вмешательства является успешная канюляция большого сосочка (БС) двенадцатиперстной кишки (ДПК), обеспечивающая доступ в протоковые системы желчного дерева и поджелудочной железы. Доказано, что продолжительность катетеризации более 5 минут, а также более 5 попыток увеличивают риск развития осложнений и в первую очередь — острого постманипуляционного панкреатита [2–6]. При этом существует целый ряд факторов, препятствующих успешной селективной канюляции БС ДПК. Одним из них является усиленная перистальтика

ДПК, затрудняющая оптимальное позиционирование инструментов по отношению к сосочку. Это неминуемо приводит к увеличению количества попыток канюляции, нарастающему отеку области фатерова сосочка, что в целом снижает вероятность успешного вмешательства и грозит возникновением острого постманипуляционного панкреатита.

Препараты, способствующие угнетению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и скорейшей катетеризации БС ДПК за минимальное количество попыток, имеют ряд ограничений к применению. Одним из средств, эффективно снижающих перистальтическую активность во время ЭРТВ, является гиосцина бутилбромид в ампулированной форме (Бускопан), но он не зарегистрирован для применения на территории РФ. Существующий отечественный аналог указанного препарата отсутствует в доступной розничной

сети. Помимо этого, данное лекарственное средство имеет ряд побочных эффектов [7–9]. Другим препаратом, способствующим снижению моторики ДПК, является глюкагон, но он имеет другие основные точки приложения, что способствует развитию нежелательных явлений, таких как тахикардия, повышение артериального давления, кожная сыпь, зуд [10–12]. Еще одним фактором, ограничивающим применение глюкагона, является его высокая стоимость.

В существующих условиях очевидна необходимость поиска иного препарата, который мог бы сочетать в себе эффективность, безопасность, простоту использования и доступность. Таким средством может быть L-ментол, который является биологически безопасным, входит в состав косметических препаратов, продуктов питания, средств бытовой химии. Также важно отметить, что он уже используется и как лекарственное средство в лечении синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии [13–16]. Эффективность L-ментола в подавлении перистальтики ЖКТ была продемонстрирована в ряде исследований [17–20], однако ни одно из них не было посвящено его применению при ЭРТВ на панкреато-билиарной зоне.

Целью нашего исследования послужило изучение влияния препарата L-ментола на перистальтику двенадцатиперстной кишки, результаты канюляции устья БС ДПК, эффективность и безопасность эндоскопических ретроградных вмешательств.

Материал и методы

Нами был разработан протокол проспективного рандомизированного двойного слепого исследования по применению L-ментола при ЭРТВ. Критериями включения пациентов в исследование послужили следующие параметры: возраст от 18 до 75 лет; наличие показаний к ретроградным вмешательствам; интактный (ранее неоперированный) БС ДПК; интенсивная перистальтика ДПК, мешающая канюляции БС и, соответственно, выполнению ЭРТВ; отсутствие аллергических реакций на L-ментол в анамнезе; согласие больных на участие в исследовании. Критериями невключения в свою очередь послужили: возраст пациентов менее 18 и более 75 лет; отсутствие показаний к ЭРТВ; наличие папиллосфинктеротомии в анамнезе; отсутствие интенсивной перистальтики; аллергические реакции на L-ментол в анамнезе; отказ пациентов от участия в исследовании. Непосредственно в процессе дуоденоскопии, в соответствии с условиями стратификационной рандомизации методом конвертов, пациенты были разделены на две группы: группу «L», в которой перед началом канюляции БС ДПК производилось орошение просвета луковицы и вертикального отдела ДПК 25 мл раствора «Спектавиум»,

содержащего 160 мг L-ментола, и контрольную группу («K»), где в просвет ДПК вводили аналогичный объем физиологического раствора.

В исследование были включены больные, проходившие лечение в ГАУЗ РКБ г. Казань и ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ с 01.01.2022 по 01.12.2022. За указанный период в двух клиниках в исследование вошли 126 пациентов: 69 (54,8 %) мужчин и 57 (45,2 %) женщин в возрасте от 33 до 75 лет (средний возраст — $62,1 \pm 1,8$ года). В результате рандомизации в группу «L» попали 70 больных: 42 (60 %) мужчины и 28 (40 %) женщин (средний возраст — $61,9 \pm 1,9$ года); в группу «K» — 56 пациентов: 27 (48 %) мужчин и 29 (52 %) женщин (средний возраст — $61,8 \pm 2$ года). Группы были сопоставимы по половому и возрастному составу ($p > 0,05$). Показания к ЭРТВ и особенности анатомии панкреато-билиарной зоны продемонстрированы в таблице 1.

В обеих клиниках при выполнении ЭРТВ пользовались схожей эндоскопической аппаратурой: терапевтическими дуоденоскопами TJF-150 и TJF-180 («Olympus», Япония) с шириной инструментального канала не менее 3,8 мм; эндоскопическими блоками EVIS Exera III («Olympus», Япония), а также стандартным набором инструментов для канюляции БС ДПК и выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (луковидные и игольчатые папиллотомы, катетеры, струны-проводники различных фирм-производителей). В каждой клинике вмешательства проводились двумя ведущими специалистами, обладающими максимальным опытом выполнения эндоскопических ретроградных вмешательств.

В качестве раствора L-ментола была использована биологически активная добавка «Спектавиум» (ЗАО «Фарма-Север», Россия). Орошение проводилось через катетер с целью увеличения прецизионности и минимизации попадания раствора на объектив камеры, что могло несколько затруднить интраоперационную визуализацию ввиду маслянистой структуры раствора ментола.

Регистрация перистальтики проводилась при дуоденоскопии до введения препарата и через 3 минуты после его введения. Интенсивность перистальтических волн оценивалась по модифицированной шкале Niki [19], адаптированной для ДПК, где 0 баллов — отсутствие перистальтики; 1 балл — единичные волны сокращения, перекрывающие просвет ДПК не более чем на половину просвета; 2 балла — единичные перистальтические волны, перекрывающие просвет ДПК более чем на половину просвета, который при максимальной инсuffляции углекислого газа через дуоденоскоп расправляется не полностью; 3 балла — активная перистальтика, при которой максимальная инсuffляция газа не позволяет полностью расправить просвет кишки. Перистальтика выраженностью 2 и 3 балла обычно затрудняла выполнение вмешательства на БС

Таблица 1. Показания к ретроградному вмешательству и особенности анатомии панкреато-билиарной зоны

Table 1. Indications for retrograde intervention and features of the anatomy of the pancreaticobiliary zone

Параметр <i>Parameter</i>	Группа «L», n (%) <i>Group "L", n (%)</i>	Группа «K», n (%) <i>Group "C", n (%)</i>	Всего, n (%) <i>Total, n (%)</i>
Холедохолитиаз <i>Bile duct stones</i>	42 (60 %)	25 (44,6 %)	67 (53,2 %)
Опухоль головки поджелудочной железы <i>Pancreatic tumor</i>	2 (2,9 %)	0	2 (1,6 %)
Опухоль Клацкина <i>Klatskin's tumor</i>	2 (2,9 %)	2 (3,6 %)	4 (3,2 %)
Острый панкреатит <i>Acute pancreatitis</i>	3 (4,3 %)	2 (3,6 %)	5 (4,0 %)
Хронический панкреатит <i>Chronic pancreatitis</i>	3 (4,3 %)	1 (1,8 %)	4 (3,2 %)
Холедохолитиаз + папиллостеноз <i>Bile duct stones + papillostenosis</i>	3 (4,3 %)	2 (3,6 %)	5 (4,0 %)
Папиллостеноз/стриктура терминального отдела холедоха <i>Papillostenosis/stricture of the terminal part of the common bile duct</i>	1 (1,4 %)	15 (26,8 %)	16 (12,7 %)
Папиллостеноз + парапапиллярный дивертикул <i>Papillostenosis + parapapillary diverticulum</i>	1 (1,4 %)	0	1 (0,8 %)
Холедохолитиаз + парапапиллярный дивертикул <i>Bile duct stones + parapapillary diverticulum</i>	13 (18,6 %)	9 (16,1 %)	22 (23,8 %)
Итого <i>Total</i>	70	56	126 (100 %)

ДПК, в то время как интенсивность перистальтики в 0 и 1 балл в большинстве случаев считалась комфортной для выполнения ЭРТВ.

При оценке эффективности действия препарата учитывали интенсивность перистальтики через 3 минуты после введения препарата; успешность канюляции БС ДПК; необходимость применения неканюляционной эндоскопической папиллосфинктеротомии; общую продолжительность вмешательства; наличие специфических осложнений (кровотечение, ретродуоденальная перфорация, острый постманипуляционный панкреатит). Статистический анализ и оценка различий проводились в программе Statistica.

Результаты исследования

Интенсивность первичной перистальтики продемонстрирована на рисунке 1. До введения препарата активность перистальтических волн в обеих группах была одинаково интенсивной: в группе «L» 3 и 2 балла перистальтики были зафиксированы у 38 (54,3 %) и 30 (42,9 %) пациентов соответственно; в контрольной группе интенсивная перистальтика зарегистрирована в 24 (42,9 %)

и 32 (57,1 %) случаях ($p > 0,05$). Через 3 минуты после орошения просвета ДПК препаратом «Спектавиум» в основной группе исследования было отмечено осязаемое угнетение перистальтических волн: 0 баллов — 63 (90 %) пациента, 1 балл — 6 (8,6 %) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой перистальтика ожидаемо сохраняла свою первоначальную интенсивность ($p < 0,05$) (рис. 1). Основные результаты ЭРТВ представлены в таблице 2.

Средняя продолжительность вмешательства в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной ($40,0 \pm 2,5$ vs. $50,3 \pm 3,6$ мин соответственно, $p < 0,05$). Успешной селективной катеризации БС ДПК удалось достичь у 64 (91,4 %) пациентов группы «L», в то время как в группе «K» канюлировать сосочек удалось только в 41 (73,2 %) случае ($p < 0,05$). При этом к неканюляционной эндоскопической папиллотомии в основной группе пришлось прибегать значительно реже — 6 (8,5 %) vs. 14 (25 %) случаев ($p < 0,05$). В целом успешной катеризации удалось достичь у всех пациентов основной группы и у 53 (94,5 %) пациентов контрольной группы. Это предоставило возможность проведения запланированных

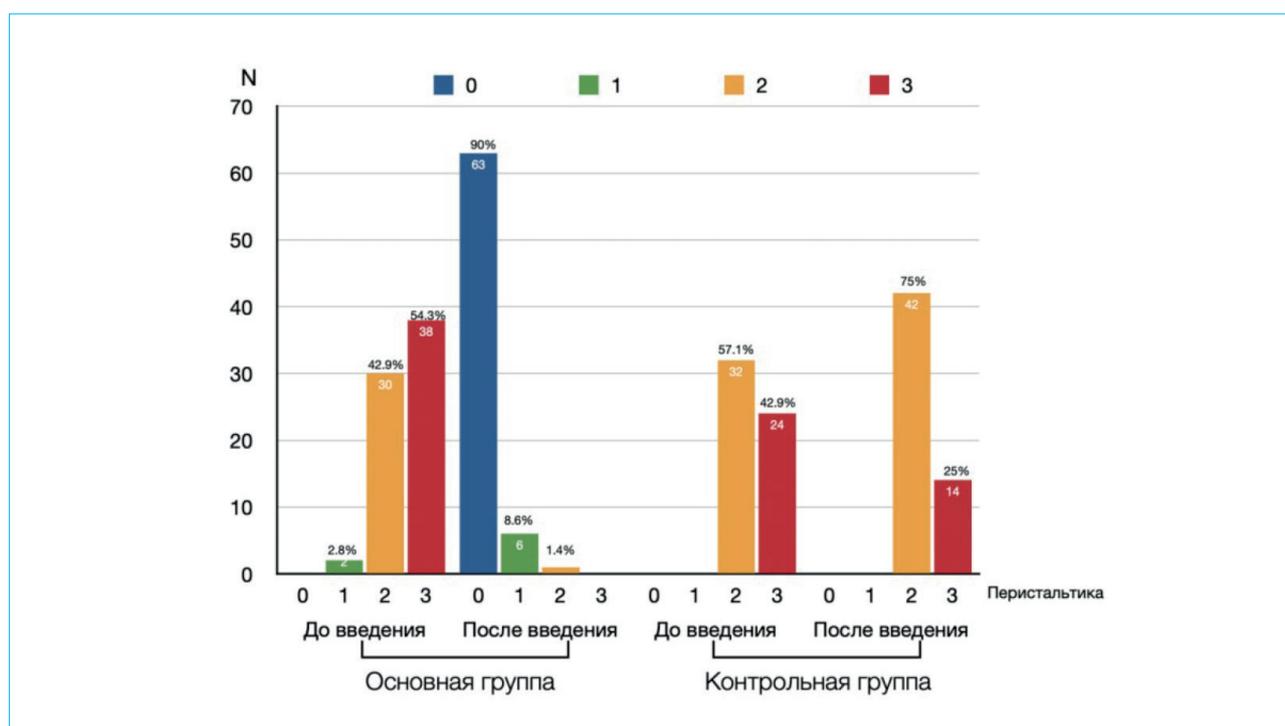


Рисунок 1. Гистограмма интенсивности перистальтики до введения препарата и через три минуты после введения в основной и контрольной группах

Figure 1. Histogram of peristalsis intensity before drug administration and three minutes after administration in the main and control groups

Таблица 2. Основные показатели эффективности применения L-ментола по сравнению с контрольной группой

Table 2. Main indicators of the effectiveness of L-menthol use compared to the control group

Параметр <i>Parameter</i>	Группа «L», n (%) <i>Group "L", n (%)</i>	Группа «К», n (%) <i>Group "C", n (%)</i>	<i>p</i>
Продолжительность вмешательства, мин <i>Time of intervention, min</i>	40,0 ± 2,5	50,3 ± 3,6	< 0,01
Необходимость неканюляционной эндоскопической папиллотомии, n (%) <i>Need for non-cannulation endoscopic papillotomy, n (%)</i>	6 (8,5 %)	14 (25 %)	< 0,01
Селективная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки, n (%) <i>Selective cannulation of the major duodenal papilla, n (%)</i>	64 (91,4 %)	41 (73,2 %)	< 0,01
Общий успех канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки, n (%) <i>Overall success of major duodenal papilla cannulation, n (%)</i>	70 (100 %)	53 (94,5 %)	< 0,05
Осложнения (интраоперационное кровотечение), n (%) <i>Complications (intraoperative bleeding), n (%)</i>	2 (2,9 %)	5 (8,9 %)	< 0,01
Полное отсутствие перистальтики после введения препарата (0 баллов) <i>Complete absence of peristalsis after administration of the drug (0 points)</i>	63 (90 %)	0	< 0,01

Таблица 3. Проведенные эндоскопические вмешательства**Table 3.** Performed endoscopic interventions

Название вмешательства <i>Intervention</i>	Группа «L», n (%) <i>Group "L", n (%)</i>	Группа «К», n (%) <i>Group "C", n (%)</i>	Всего, n (%) <i>Total, n (%)</i>
Литоэкстракция из холедоха <i>Bile duct stone extraction</i>	45 (62,3 %)	29 (51,8 %)	74 (58,7 %)
Литотрипсия + литоэкстракция <i>Lithotripsy + Stone extraction</i>	11 (15,7 %)	4 (7,1 %)	15 (11,9 %)
Билиодуоденальное стентирование <i>Biliary stenting</i>	7 (10 %)	9 (16,1 %)	16 (12,7 %)
Назобилиарное дренирование <i>Nasobiliary drainage</i>	3 (4,3 %)	7 (12,5 %)	10 (7,9 %)
Холедохолитоэкстракция + вирсунголитоэкстракция + стентирование главного панкреатического протока <i>Bile duct stone + pancreatic stone extraction + major pancreatic duct stenting</i>	1 (1,4 %)	0	1 (0,8 %)
Панкреатическое стентирование <i>Pancreatic stenting</i>	3 (4,3 %)	2 (3,6 %)	5 (4,0 %)
Билиарное стентирование + стентирование главного панкреатического протока <i>Biliary stenting+ major pancreatic duct stenting</i>	0	2 (3,6 %)	2 (1,6 %)
Атипичная эндоскопическая папилосфинктеротомия (1-й этап) <i>Atypical endoscopic papillosphincterotomy (stage 1)</i>	0	3 (5,4 %)	3 (2,4 %)
Всего <i>Total</i>	70 (100 %)	56 (100 %)	126

вмешательств, представленных в таблице 3; рентгенограммы наиболее распространенных вмешательств представлены на рисунке 2.

Среди трех пациентов группы «К», у которых попытки катетеризации БС ДПК были безуспешными, в одном случае у пациента с проксимальным блоком на фоне опухоли Клацкина было выполнено наружно-внутреннее дренирование, в двух других случаях — со стриктурой терминального отдела холедоха — удалось достичь эндоскопической декомпрессии во время второго этапа ЭРТВ через несколько дней после первичного вмешательства.

Касательно продолжительности действия препарата следует отметить, что его эффекта было достаточно для выполнения всех необходимых вмешательств. У одного пациента (1,4 %) с признаками «сложного» холедохолитиаза (множественные конкременты общего желчного протока, интрадивертикулярное расположение БС ДПК) было отмечено возобновление перистальтики с 0 до 3 баллов к концу вмешательства (45 мин). Однако действия препарата было достаточно

для выполнения всех необходимых этапов операции (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, эндоскопической папилосфинктеротомии, механической литотрипсии, литоэкстракции) и полной санации желчевыводящих протоков. Также важно отметить, что ни у одного пациента в процессе вмешательства не было зарегистрировано нарушений кардиореспираторных показателей.

В обеих группах среди осложнений ЭРТВ наблюдались только случаи интраоперационного кровотечения — у 2 (2,9 %) пациентов группы «L» и у 5 (8,9 %) человек из группы «К». Во всех ситуациях кровотечения удалось остановить эндоскопически. Других осложнений, в том числе острого постманипуляционного панкреатита и летальных исходов, зафиксировано не было.

Обсуждение

Одним из механизмов действия L-ментола, приводящего к ослаблению перистальтики, считают способность к ингибированию Na—Ca-транспорта

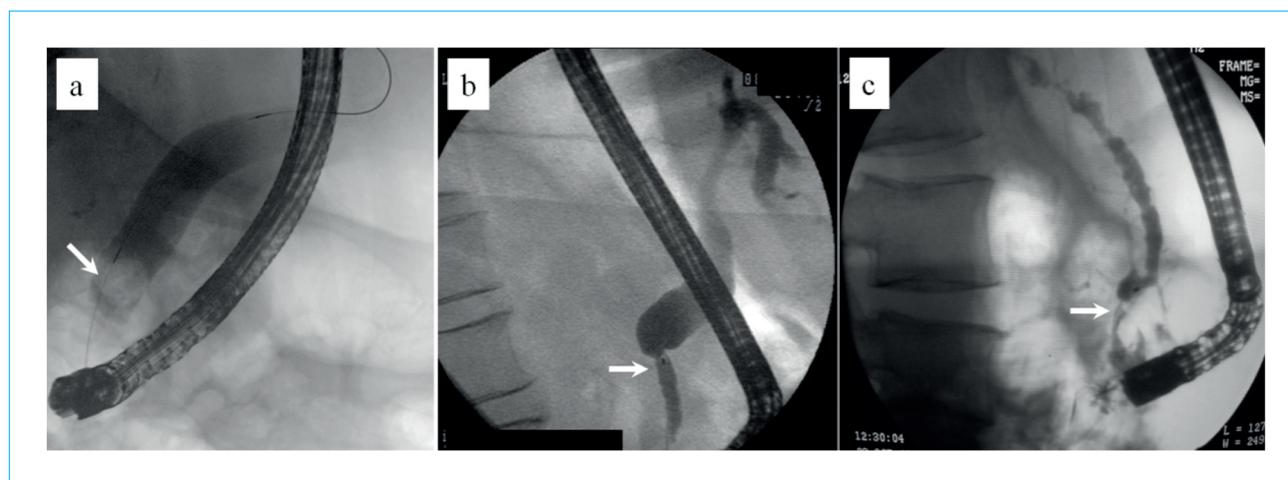


Рисунок 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: *a* — холедохолитиаз (конкремент в просвете холедоха указан стрелкой); *b* — стриктура дистальных отделов холедоха (указана стрелкой); *c* — стриктура дистальных отделов панкреатического протока при хроническом панкреатите (указана стрелкой)

Figure 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: *a* — common bile duct stone (stone is indicated by an arrow); *b* — stricture of the distal parts of common bile duct (indicated by an arrow); *c* — stricture of the distal parts of the main pancreatic duct in chronic pancreatitis (indicated by an arrow)

через мембраны гладкомышечных клеток путем угнетения соответствующей АТФ-азы [17]. Ряд исследований высокого качества подтвердил эффективность ментола в угнетении перистальтики желудка и толстой кишки [18–20]. Так, N. Niki et al. в рандомизированном исследовании отметили значимое угнетение перистальтики желудка на фоне орошения слизистой оболочки раствором ментола. В исследовании приняли участие 167 пациентов (85 чел. — основная группа, 82 чел. — контрольная группа). Пациентам основной группы производилось орошение слизистой оболочки антрального отдела желудка 160 мг L-ментола через спрей-катетер. В контрольной группе в качестве плацебо был использован физиологический раствор. Оценка перистальтики производилась до момента орошения и в течение 135 секунд после. Полное угнетение перистальтики наблюдалось у 35,6 % пациентов основной группы против 7,1 % из контрольной группы; в абсолютном большинстве случаев (77,8 %) в основной группе уровень перистальтики не поднимался выше одного балла к окончанию эндоскопического вмешательства [19]. Результатом упомянутого исследования стало внедрение данного подхода в рутинную практику при диагностических эндоскопических исследованиях верхних отделов ЖКТ в Японии. Важно отметить, что данное исследование было направлено исключительно на оценку перистальтики желудка и не включало осмотр двенадцатиперстной кишки.

В недавнем метаанализе Q. You et al. подтвердили достоверное угнетение перистальтики толстой кишки при выполнении колоноскопии, как диагностической, так и оперативной. Подавление перистальтики в данных случаях привело к уменьшению интенсивности болевого синдрома при проведении

аппарата, сокращению доли осложнений и общей продолжительности вмешательств [20].

При анализе мировой литературы нами не было обнаружено ни одного исследования, посвященного влиянию ментола на перистальтику ДПК при ЭРТВ. Однако отдельного внимания заслуживает работа P. Katsinelos et al. по сравнению других препаратов, угнетающих моторику ДПК в подобных случаях [21]. Авторами было проведено рандомизированное двойное слепое исследование по оценке влияния комбинации нитроглицерина и глюкагона на успех селективной канюляции БС ДПК и профилактики острого постманипуляционного панкреатита. Пациенты из основной группы А до начала вмешательства получали 6 спрей-доз нитроглицерина сублингвально (2,4 мг) и 1 мг глюкагона внутривенно. В контрольной группе В пациентам проводили сублингвальное впрыскивание 6 доз стерильной воды и внутривенное введение 20 мг гиосцина бутилбромида. Сравнительный анализ результатов данного исследования с нашими результатами представлен в таблице 4.

Несмотря на численное превосходство в выборке сравниваемого исследования, можно отметить преимущество L-ментола перед гиосцина бутилбромидом как в отношении частоты селективной канюляции, так и необходимости выполнения неканюляционной эндоскопической папиллотомии. Также обращает внимание отсутствие случаев острого постманипуляционного панкреатита среди наших пациентов, что говорит о высокой прецизионности работы на области БС ДПК. В свою очередь, комбинация нитроглицерина с глюкагоном продемонстрировала высокую

Таблица 4. Сравнение результатов применения L-ментола с данными P. Katsinelos et al. [21]
Table 4. Comparison of the results of using L-menthol with the data of P. Katsinelos et al. [21]

Параметр <i>Parameter</i>	Группа А <i>Group A</i>	Группа В <i>Group B</i>	Группа «L» <i>Group "L"</i>
Количество пациентов <i>Number of patients</i>	227	228	70
Селективная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки, % <i>Selective cannulation of the major duodenal papilla, %</i>	95,2 %	82,2	91,4 %
Необходимость неканюляционной эндоскопической папиллотомии, n (%) <i>The need for non-cannulation endoscopic papillotomy, n (%)</i>	11 (4,9 %)	39 (17,1 %)	6 (8,5 %)
Частота острого постманипуляционного панкреатита, % <i>Frequency of acute post-manipulation pancreatitis, %</i>	3,1 %	7,46 %	0

эффективность. Однако указанные препараты имеют ограничения к применению и не могут быть рекомендованы абсолютно всем пациентам. Учитывая низкий риск развития побочных реакций и нежелательных явлений, L-ментол имеет неоспоримое преимущество. Полученные предварительные результаты нашего исследования позволяют говорить об эффективности и безопасности применения данного препарата у пациентов, нуждающихся в проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии при наличии интенсивной перистальтики ДПК. Однако сохраняется ряд нерешенных вопросов. Нами не была проанализирована точная продолжительность действия препарата, а также минимальная концентрация, способствующая подавлению перистальтики ДПК. Продолжение исследования и дальнейший набор материала позволит провести более глубокий анализ полученных результатов.

Выводы

Первый опыт применения орошения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки раствором L-ментола на начальном этапе эндоскопических транспапиллярных вмешательств продемонстрировал, что данный методический прием приводит к ощутимому угнетению ее перистальтики, способствует более успешной селективной катетеризации большого сосочка двенадцатиперстной кишки, сокращает продолжительность вмешательства. Таким образом, L-ментол является эффективным и безопасным средством ослабления моторики двенадцатиперстной кишки во время манипуляций на области БС ДПК. Полученные результаты позволяют в дальнейшем использовать данное средство в сложных ситуациях, связанных с интенсивной перистальтикой ДПК.

Литература / References

1. Law R., Baron T.H. ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(3):428–33. DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.018
2. Mohseni S., Bass G.A., Forssten M.P., Casas I.M., Martin M., Davis K.A., et al. Common bile duct stones management: A network meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(5):e155–65. DOI: 10.1097/TA.0000000000003755
3. Facciorusso A., Gkolfakis P., Ramai D., Tziatzios G., Lester J., Crinò S.F., et al. Endoscopic treatment of large bile duct stones: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(1):33–44e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.013
4. Ding X., Zhang F., Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2015;13(4):218–29. DOI: 10.1016/j.surge.2014.11.005
5. Afridi F., Rotundo L., Feurdean M., Ahlawat S. Trends in post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography gastrointestinal hemorrhage, perforation and mortality from 2000 to 2012: A nationwide study. *Digestion.* 2019;100(2):100–8. DOI: 10.1159/000494248
6. Kumbhari V., Sinha A., Reddy A., Afghani E., Cot-salas D., Patel Y.A., et al. Algorithm for the management of ERCP-related perforations. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(5):934–43. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.039
7. Lee T., Anderson J., Thomas-Gibson S., Rees C. Use of intravenous hyoscine butylbromide (Buscopan) during gastrointestinal endoscopy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):183–4. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100877
8. Ikegaya H., Saka K., Sakurada K., Nakamura M., Yoshida K. A case of sudden death after intramuscular injection of butylscopolamine bromide. *Leg Med (Tokyo).* 2006;8(3):194–7. DOI: 10.1016/j.legalmed.2005.11.001
9. González-Mendiola R., Sánchez Fernández C., Prieto Montaña P., Cuevas M., Ceña Delgado M., Sánchez Cano M. Acute urticaria induced by hyoscine butylbromide. *Allergy.* 2004;59(7):787–8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00410.x
10. Van Dam J., Catalano M.F., Ferguson D.R., Barnes D.S., Zuccaro G. Jr., Sivak M.V. Jr. A prospective, double-blind trial of somatostatin analog (octreotide) versus glucagon for the inhibition of small intestinal motility during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(4):321–4. DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70130-3
11. Hashimoto T., Adachi K., Ishimura N., Hirakawa K., Katsube T., Kurotani A., et al. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy — a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(1):111–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01148.x

12. *Herskovitz P.I., Sendovski U.* Severe allergic reaction to intravenous injection of glucagon. *Radiology*. 1997;202(3):879. DOI: 10.1148/radiology.202.3.9051052
13. *Grigoleit H.G., Grigoleit P.* Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine*. 2005;12(8):607–11. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.10.006
14. *Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
15. *Alammar N., Wang L., Saberi B., Nanavati J., Holtmann G., Shinohara R.T., et al.* The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: A meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):21. DOI: 10.1186/s12906-018-2409-0
16. *Li J., Lv L., Zhang J., Xu L., Zeng E., Zhang Z., et al.* A combination of peppermint oil and caraway oil for the treatment of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:7654947. DOI: 10.1155/2019/7654947
17. *Amato A., Liotta R., Mulè F.* Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:295–301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018
18. *Shavakhi A., Ardestani S.K., Taki M., Goli M., Keshhteli A.H.* Premedication with peppermint oil capsules in colonoscopy: A double blind placebo-controlled randomized trial study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75(3):349–53.
19. *Hiki N., Kaminishi M., Yasuda K., Uedo N., Honjo H., Matsuhashi N., et al.* Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):932–41. DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.013
20. *You Q., Li L., Chen H., Chen L., Chen X., Liu Y.* L-menthol for gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(10):e00252. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000252
21. *Katsinelos P., Lazaraki G., Chatzimavroudis G., Katsinelos T., Georgakis N., Anastasiadou K., et al.* Impact of nitroglycerin and glucagon administration on selective common bile duct cannulation and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1):50–5. DOI: 10.1080/00365521.2016.1228117

Сведения об авторах

Анищенко Мария Александровна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: anishchen.maria@gmail.com;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9095-7660>

Назмеев Марат Альбертович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: 77nma@mail.ru;

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-0885>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sgs31@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Information about the authors

Maria A. Anishchenko* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: anishchen.maria@gmail.com;

119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9095-7660>

Marat A. Nazmeev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: 77nma@mail.ru;

420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-0885>

Sergey G. Shapovalyants — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sgs31@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Рогов Андрей Викторович — врач-эндоскопист ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: andrewrogov1987@gmail.com;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2854-550X>

Зайнутдинов Руслан Рустамович — врач-эндоскопист ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: rusurol89@mail.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9401-2250>

Мельникова Анна Сергеевна — ординатор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anya.melnikova.98@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-7898>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Платонова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: platonicha@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Andrey V. Rogov — Endoscopist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: andrewrogov1987@gmail.com;
420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2854-550X>

Ruslan R. Zainutdinov — Endoscopist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: rusurol89@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9401-2250>

Anna S. Melnikova — Resident, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: anya.melnikova.98@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-7898>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Elena N. Platonova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.
Contact information: platonicha@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Поступила: 08.03.2023 Принята: 27.04.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 08.03.2023 Accepted: 27.04.2023 Published: 30.10.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87
UDC 616.367-072.1:[615.31:547.541.2]



The Use of L-Menthol in Endoscopic Transpapillary Interventions. Prospective Randomized Dual-Center Study

Maria A. Anishchenko^{1,2,*}, Marat A. Nazmeev³, Sergei G. Shapovalyants^{1,2}, Stanislav A. Budzinsky^{1,2}, Andrey V. Rogov³, Ruslan R. Zaynutdinov³, Anna S. Melnikova¹, Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Elena N. Platonova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

Aim: to study the effect of L-menthol on duodenal peristalsis, the results of cannulation of the papilla, the effectiveness and safety of endoscopic retrograde transpapillary interventions (ERTI).

Material and methods. A prospective two-center randomized placebo-controlled trial was carried out from January to November 2022 in two centers. The study included 126 patients, 69 (54.8 %) men and 57 (45.2 %) women, mean age — 62.1 ± 1.8 years. The inclusion criteria were age 18–75 years, indications for ERTI, absence of previous endoscopic papillotomy, absence of allergy to menthol, consent to participate in the study. After randomization, the main group (“L”) included 70 patients, the control group — 56. Patients in group “L” were irrigated with 25 mL (160 mg) of L-menthol (Spectavium), patients in the control group — with 25 mL of saline solution. Peristaltic activity was studied before and three minutes after administration of the drug. The intensity of peristalsis was assessed according to a modified Hiki scale: 0 points — complete absence of peristalsis; 1 point — single peristaltic waves; 2 points — intense peristalsis, little amenable to straightening at maximum insufflation; 3 points — pronounced peristalsis.

Results. Three minutes post-irrigation, the suppression of peristaltic waves was noted in the experimental group “L”: 0 points — 63 (90 %) patients, 1 point — 6 (8.6 %) patients, compared to the control, with no change in peristalsis ($p < 0.05$). Successful selective cannulation was achieved in 64 (91.4 %) patients of group “L” and in 41 (73.2 %) — of the control group ($p < 0.05$). Non-cannulation endoscopic papillotomy had to be used in 6 (8.5 %) cases in group “L” and in 14 (25 %) cases in the control group. In general, successful cannulation was achieved in 100 % of patients in group “L”, and in 94.5 % — in the control group ($p < 0.05$). The duration of the intervention was significantly reduced in group “L” — 40 ± 2.5 vs. 50.3 ± 3.6 min. Among the complications, only intraoperative bleeding was registered (2 (2.9 %) — group “L”, 5 (8.9 %) — the control group), which was eliminated endoscopically in all cases.

Conclusion. The use of L-menthol during ERTI helps to achieve noticeable inhibition of peristalsis, promotes successful cannulation, reduces the intervention time, minimizes the risk of intraoperative complications. Thus, L-menthol has demonstrated its effectiveness and safety, which makes it possible to use it in the arsenal of combating enhanced peristalsis during ERTI.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, peristalsis, L-menthol

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Anishchenko M.A., Nazmeev M.A., Shapovalyants S.G., Budzinsky S.A., Rogov A.V., Zaynutdinov R.R., Melnikova A.S., Fedorov E.D., Platonova E.N. The Use of L-Menthol in Endoscopic Transpapillary Interventions. Prospective Randomized Dual-Center Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):78–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87>

Применение L-ментола при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Проспективное рандомизированное двуцентровое исследование

М.А. Анищенко^{1,2,*}, М.А. Назмеев³, С.Г. Шаповальянц^{1,2}, С.А. Будзинский^{1,2}, А.В. Рогов³, Р.Р. Зайнутдинов³, А.С. Мельникова¹, Е.Д. Федоров^{1,2}, Е.Н. Платонова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: изучение влияния препарата L-ментола на перистальтику двенадцатиперстной кишки (ДПК), результаты канюляции устья большого сосочка ДПК, эффективность и безопасность эндоскопических ретроградных транспапиллярных вмешательств (ЭРТВ).

Материалы и методы. Представлены результаты проспективного двуцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. С января по ноябрь 2022 г. в двух клиниках в научную работу были включены 126 пациентов: 69 (54,8 %) мужчин и 57 (45,2 %) женщин, средний возраст — $62,1 \pm 1,8$ года. Критериями включения были возраст 18–75 лет, наличие показаний к ЭРТВ, отсутствие предшествующей эндоскопической папиллотомии, отсутствие аллергии на ментол, согласие на участие в исследовании. После рандомизации в основную группу «L» вошли 70 пациентов, в контрольную — 56. Пациентам из группы «L» проводилось орошение просвета ДПК 25 мл (160 мг) L-ментола (Спектавиум), пациентам в контрольной группе — 25 мл физиологического раствора. Перистальтическую активность изучали до и через 3 минуты после введения препарата. Интенсивность перистальтики оценивали по модифицированной шкале Niki: 0 баллов — полное отсутствие перистальтики, 1 балл — единичные перистальтические волны, 2 балла — интенсивная перистальтика, мало поддающаяся расправлению при максимальной инсuffляции, 3 балла — выраженная перистальтика.

Результаты. Через три минуты в группе «L» отмечено угнетение перистальтических волн: 0 баллов — 63 (90 %) пациента, 1 балл — 6 (8,6 %) больных; в контрольной группе перистальтика ожидаемо сохраняла свою интенсивность ($p < 0,05$). Успешная селективная канюляция достигнута у 64 (91,4 %) пациентов группы «L» и у 41 (73,2 %) пациента контрольной группы ($p < 0,05$). К неканюляционной эндоскопической папиллотомии прибегли в 6 (8,5 %) случаях в группе «L» и в 14 (25 %) — в контрольной группе. В целом успешная канюляция была достигнута у 100 % пациентов группы «L» и у 94,5 % — в контрольной группе ($p < 0,05$). Продолжительность вмешательства значительно сократилась в группе «L»: $40 \pm 2,5$ vs. $50,3 \pm 3,6$ минуты. Среди осложнений было зарегистрировано только интраоперационное кровотечение (2 (2,9 %) — группа «L», 5 (8,9 %) — контрольная группа), которое во всех случаях было устранено эндоскопически.

Заключение. Применение L-ментола во время ЭРТВ помогает добиться заметного угнетения перистальтики, способствует успешной канюляции, сокращает время вмешательства, минимизирует риск интраоперационных осложнений. Таким образом, L-ментол продемонстрировал свою эффективность и безопасность, что позволяет использовать его в арсенале борьбы с усиленной перистальтикой при проведении ЭРТВ.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, перистальтика, L-ментол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анищенко М.А., Назмеев М.А., Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Рогов А.В., Зайнутдинов Р.Р., Мельникова А.С., Федоров Е.Д., Платонова Е.Н. Применение L-ментола при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Проспективное рандомизированное двуцентровое исследование. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):78–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-78-87>

Introduction

Endoscopic retrograde transpapillary interventions (ERTI) are the gold standard for minimally invasive treatment of several pancreato-biliary diseases [1–3]. A key stage of any retrograde intervention is the successful cannulation of the duodenal papilla to access the gallbladder and pancreatic ductal systems. Catheterization longer than 5 minutes or with over 5 attempts increases the risk of complications, mainly acute post-manipulative pancreatitis [2–6]. Several factors prevent the selective cannulation of duodenal papilla. The active duodenal peristalsis complicates the instrument position in relation to the papilla. This inevitably increases the number of cannulation attempts and the papillary area swelling, reducing

the successful intervention rate and provoking acute post-manipulative pancreatitis.

Drugs suppressing the gastrointestinal peristalsis and quickening the catheterization of the duodenal papilla in the minimum number of attempts have several usage restrictions and contraindications. One of the drugs reducing the peristaltic activity during ERTI is hyoscine butyl bromide in ampules (Buscopan), which is not registered in the Russian Federation. No domestic analogue of this drug is available. Besides, this drug has several side effects [7–9]. Another drug to reduce the motility of the duodenum is glucagon, but its major indications are different, and therefore several adverse events are observed, such as tachycardia, increased blood pressure, skin rash, and itching [10–12]. The high cost also limits the use of glucagon.

The search for another peristalsis-decreasing drug that combines efficacy, safety, ease of use, and accessibility is needed. An example of this kind of new drugs could be L-menthol, a biologically safe component of cosmetics, food, and household chemicals. It is also used in the treatment of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [13–16]. Several studies showed the effect of L-menthol in gastrointestinal peristalsis suppressing [17–20], but none evaluated its use in ERTI of the pancreatobiliary region.

The aim of our research was to study the effect of L-menthol on duodenal peristalsis, the results of the cannulation of the mouth of the duodenal papilla, and the effect and safety of endoscopic retrograde interventions.

Material and methods

We have developed a protocol for a prospective randomized double-blind study on the use of L-menthol in ERTI. The inclusion criteria for the study were: age from 18 to 75 years; indications for retrograde interventions; intact duodenal papilla (with no previous surgery); intensive duodenal peristalsis precluding the papillary cannulation and subsequent ERTI; absence of allergy to L-menthol; and consent to take part in the study. The non-inclusion criteria were: age less than 18 and over 75 years; absence of indications for ERTI, history of papillosphincterotomy; absence of intensive peristalsis, allergy to L-menthol; refusal to take part in the study. Directly in duodenoscopy, the patients were stratified randomly by the closed-envelope method into two groups with irrigation of the bulb and the vertical section of duodenum before the start of duodenal papillary cannulation with 25 mL of solution containing 160 mg of L-menthol (Spectavium; group “L”) or with a similar volume of saline (control, group “C”).

The study included patients treated in the State Regional Clinical Hospital of Kazan and the State Clinical Hospital No. 31 of Moscow Health Department from 01.01.2022 to 01.12.2022. During this period, 126 patients were included in the study in the two clinics: 69 (54.8 %) men and 57 (45.2 %) women aged 33 to 75 years (mean age – 62.1 ± 1.8 years). After randomization, group “L” included 70 patients: 42 (60 %) men and 28 (40 %) women (mean age – 61.9 ± 1.9 years); group “C” included 56 patients: 27 (48 %) men and 29 (52 %) women (mean age – 61.8 ± 2 years). The groups were comparable in gender and age ($p > 0.05$).

Table 1 shows indications for ERTI and features of the pancreatobiliary anatomy.

In both centers, similar endoscopic equipment was used for ERTI: therapeutic duodenoscopes TJF-150 and TJF-180 with at least 3.8-mm instrumental channel (Olympus, Japan); endoscopic blocks EVIS Exera III (Olympus, Japan), and a standard set of instruments for duodenal papilla cannulation and endoscopic papillosphincterotomy (bulbous and needle papillotomes, catheters, and conductor strings from various manufacturers). In each clinic, interventions were performed by two leading specialists with maximum experience in endoscopic retrograde interventions.

As a solution of L-menthol, the biologically active additive Spectavium (Pharma-Sever CJSC, Russia) was used. To increase precision and minimize the penetration of the solution onto the camera lens, it was irrigated through a catheter; that could somewhat complicate intra-operative visualization because of the oily structure of the menthol solution.

Peristalsis was assessed in duodenoscopy before and three minutes after the drug administration. Modified Hiki scale [19] was adapted for the duodenum to estimate the peristaltic wave intensity, with Grade 0 meaning the absence of peristalsis; Grade 1 – a few contraction waves that overlap the duodenal lumen by no more than half the lumen; Grade 2 – the isolated peristaltic waves that overlap the duodenal lumen by over the half the lumen, not fully straightened with the maximum insufflation of carbon dioxide through a duodenoscope; and Grade 3 – the active peristalsis, with maximum gas insufflation not allowing the complete straightening of the intestinal lumen. Grade 2 and 3 peristalsis hampered the intervention on the duodenal papilla, and Grade 0 and 1 peristalsis was mostly considered comfortable for ERTI.

When evaluating the effectiveness of the drug, we evaluated the intensity of peristalsis three minutes after administration of the drug, the success of cannulation of duodenal papilla, the need for non-cannulation endoscopic papillosphincterotomy, the total duration of the intervention, and the specific complications (bleeding, retroduodenal perforation, and acute post-manipulative pancreatitis). Statistical analysis and evaluation of differences were performed with the Statistica software.

Results

Figure 1 shows the intensity of primary peristalsis. Before the administration of the drug,

Table 1. Indications for retrograde intervention and features of the anatomy of the pancreaticobiliary zone
Таблица 1. Показания к ретроградному вмешательству и особенности анатомии панкреато-билиарной зоны

Parameter Параметр	Group "L", n (%) Группа «L», n (%)	Group "C", n (%) Группа «К», n (%)	Total, n (%) Всего, n (%)
Bile duct stones <i>Холедохолитиаз</i>	42 (60 %)	25 (44.6 %)	67 (53.2 %)
Pancreatic tumor <i>Опухоль головки поджелудочной железы</i>	2 (2.9 %)	0	2 (1.6 %)
Klatskin's tumor <i>Опухоль Клацкина</i>	2 (2.9 %)	2 (3.6 %)	4 (3.2 %)
Acute pancreatitis <i>Острый панкреатит</i>	3 (4.3 %)	2 (3.6 %)	5 (4.0 %)
Chronic pancreatitis <i>Хронический панкреатит</i>	3 (4.3 %)	1 (1.8 %)	4 (3.2 %)
Bile duct stones + papillostenosis <i>Холедохолитиаз + папиллостеноз</i>	3 (4.3 %)	2 (3.6 %)	5 (4.0 %)
Papillostenosis/stricture of the terminal part of the common bile duct <i>Папиллостеноз/стриктура терминального отдела холедоха</i>	1 (1.4 %)	15 (26.8 %)	16 (12.7 %)
Papillostenosis + parapapillary diverticulum <i>Папиллостеноз + парапапиллярный дивертикул</i>	1 (1.4 %)	0	1 (0.8 %)
Bile duct stones + parapapillary diverticulum <i>Холедохолитиаз + парапапиллярный дивертикул</i>	13 (18.6 %)	9 (16.1 %)	22 (23.8 %)
Total <i>Итого</i>	70	56	126 (100 %)

the activity of peristaltic waves in both groups was equal: in group "L", Grade 3 and 2 peristalsis was recorded in 38 (54.3 %) and 30 (42.9 %) patients, in group "C", an intense peristalsis was recorded in 24 (42.9 %) and 32 (57.1 %) cases ($p > 0.05$). Three minutes after irrigation of the duodenal lumen with Spectavium in the experimental group, peristaltic waves were suppressed noticeably to Grade 0 in 63 (90 %) patients and Grade 1 in 6 (8.6 %) patients; in the control group, the peristalsis maintained the original intensity ($p < 0.05$) (Fig. 1).

The main results of ERTI depending on the use of L-menthol, including success and complication rates, are presented in the Table 2.

The average duration of intervention in the experimental group was significantly lower than that of the control (40.0 ± 2.5 vs. 50.3 ± 3.6 minutes, respectively; $p < 0.05$). Successful selective catheterization of the duodenal papilla was achieved in 64 (91.4 %) patients of group "L" and only in 41 (73.2 %) patients in group "C"

($p < 0.05$). Non-cannulation endoscopic papillotomies were needed much less frequently – in 6 (8.5 %) vs. 14 (25 %) cases ($p < 0.05$). Successful catheterization was achieved in all patients in the main group and in 53 (94.5 %) patients in the control group. This enabled the planned interventions presented in Table 3. Figure 2 shows the radiographs of the most common interventions.

Out of three patients of group "C" with unsuccessful attempts to catheterize the duodenal papilla, one patient with a proximal block on the background of a Klatskin tumor was treated with an external-internal drainage, and two other with a stricture of the terminal choledochus reached endoscopic decompression during the second stage of ERTI a few days after the primary intervention.

The effect of the drug enabled all necessary interventions. In one patient (1.4 %) with signs of "complex" choledocholithiasis (multiple concretions of the common bile duct, intradiverticular arrangement of duodenal papilla), a resumption of

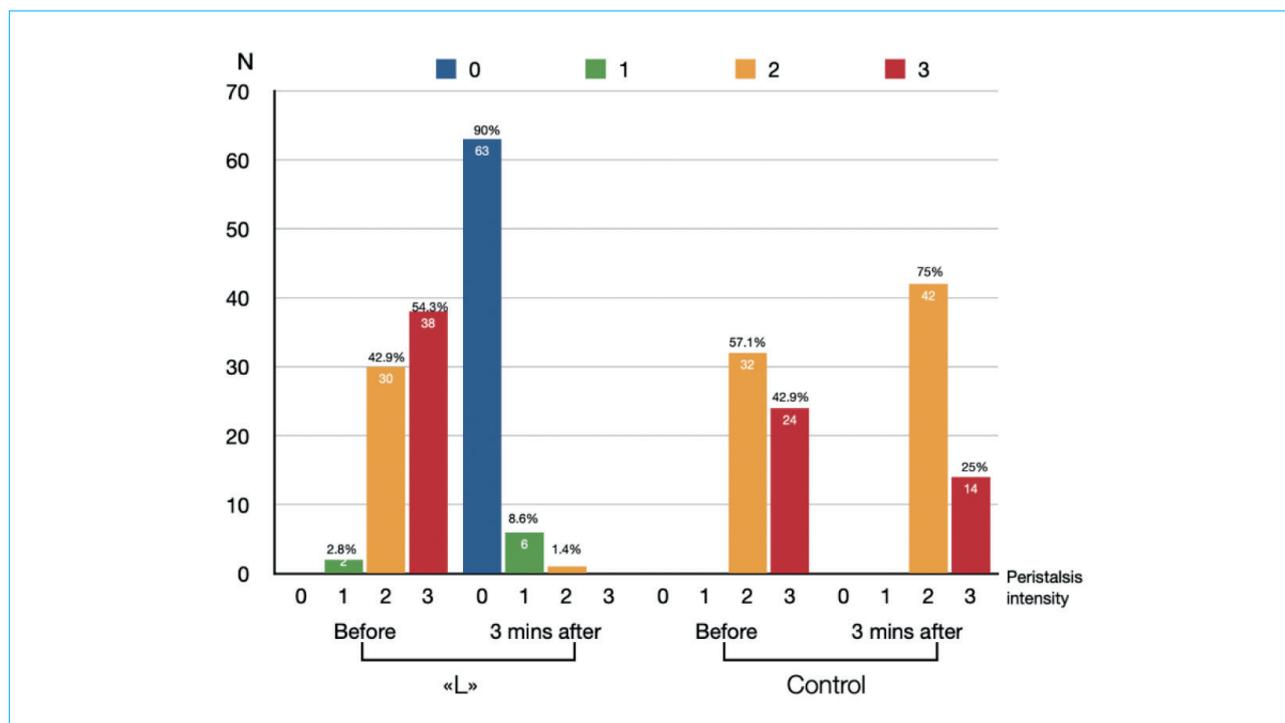


Figure 1. Histogram of peristalsis intensity before drug administration and three minutes after administration in the main and control groups

Рисунок 1. Гистограмма интенсивности перистальтики до введения препарата и через три минуты после введения в основной и контрольной группах

Table 2. Main indicators of the effectiveness of L-menthol use compared to the control group

Таблица 2. Основные показатели эффективности применения L-ментола по сравнению с контрольной группой

Parameter Параметр	Group "L", n (%), Группа «L», n (%)	Группа «К», n (%), Group "C", n (%)	p
Time of intervention, min Продолжительность вмешательства, мин	40.0 ± 2.5	50.3 ± 3.6	< 0.01
Need for non-cannulation endoscopic papillotomy, n (%) Необходимость неканюляционной эндоскопической папиллотомии, n (%)	6 (8.5 %)	14 (25 %)	< 0.01
Selective cannulation of the major duodenal papilla, n (%) Селективная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки, n (%)	64 (91.4 %)	41 (73.2 %)	< 0.01
Overall success of major duodenal papilla cannulation, n (%) Общий успех канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки, n (%)	70 (100 %)	53 (94.5 %)	< 0.05
Complications (intraoperative bleeding), n (%) Осложнения (интраоперационное кровотечение), n (%)	2 (2.9 %)	5 (8.9 %)	< 0.01
Complete absence of peristalsis after administration of the drug (0 points) Полное отсутствие перистальтики после введения препарата (0 баллов)	63 (90 %)	0	< 0.01

Table 3. Performed endoscopic interventions**Таблица 3.** Проведенные эндоскопические вмешательства

Intervention <i>Название вмешательства</i>	Group “L”, n (%) <i>Группа «L», n (%)</i>	Group “C”, n (%) <i>Группа «К», n (%)</i>	Total, n (%) <i>Всего, n (%)</i>
Bile duct stone extraction <i>Литоэкстракция из холедоха</i>	45 (62.3 %)	29 (51.8 %)	74 (58.7 %)
Lithotripsy + Stone extraction <i>Литотрипсия + литоэкстракция</i>	11 (15.7 %)	4 (7.1 %)	15 (11.9 %)
Biliooduodenal stenting <i>Biliary stenting</i>	7 (10 %)	9 (16.1 %)	16 (12.7 %)
Nasobiliary drainage <i>Назобилиарное дренирование</i>	3 (4.3 %)	7 (12.5 %)	10 (7.9 %)
Bile duct stone + pancreatic stone extraction + major pancreatic duct stenting <i>Холедохолитоэкстракция + вирсунголитоэкстракция + стентирование главного панкреатического протока</i>	1 (1.4 %)	0	1 (0.8 %)
Pancreatic stenting <i>Панкреатическое стентирование</i>	3 (4.3 %)	2 (3.6 %)	5 (4.0 %)
Biliary stenting+ major pancreatic duct stenting <i>Билиарное стентирование + стентирование главного панкреатического протока</i>	0	2 (3.6 %)	2 (1.6 %)
Atypical endoscopic papillosphincterotomy (stage 1) <i>Атипичная эндоскопическая папиллосфинктеротомия (1-й этап)</i>	0	3 (5.4 %)	3 (2.4 %)
Total <i>Всего</i>	70 (100 %)	56 (100 %)	126

peristalsis to Grade 0 to 3 was noted by the end of the intervention (45 min). However, the effect of the drug enabled all the stages of the operation (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic papillosphincterotomy, mechanical lithotripsy, and lithoextraction) and complete sanitation of the bile ducts. Of note, no cardiorespiratory disorders were registered in any patient during the intervention.

In both groups, ERTI was complicated by intraoperative bleeding, 2 (2.9 %) patients of group “L” and 5 (8.9 %) patients of group “C”. In all situations, the bleeding was stopped endoscopically. No other complications were noted, including acute post-manipulative pancreatitis or deaths.

Discussion

The suppression of the peristalsis by L-menthol is considered to be caused by inhibition of the Na-Ca transporting ATPase in smooth muscle cell membranes [17]. Several high-quality studies have confirmed the effectiveness of menthol in

inhibiting gastric and colon peristalsis [18–20]. In example, N. Hiki et al. found a significant inhibition of gastric peristalsis by the mucosa irrigation with menthol solution in a randomized study. The study involved 167 patients (85 – in the main group, 82 – in control group). In the main group, the antral gastric mucosa was irrigated with 160 mg of L-menthol through a spray catheter. In the control group, a saline solution was used as a placebo. Peristalsis was assessed before and 135 seconds after the irrigation. Complete suppression of peristalsis was observed in 35.6 % of patients in the main group vs. 7.1 % in control group, with the end-endoscopy peristalsis not exceeding Grade 1 in the absolute majority of cases (77.8 %) in the main group [19]. The study enabled the introduction of the technique into routine practice of diagnostic upper gastrointestinal endoscopic examinations in Japan. Importantly, the study was aimed solely at assessing gastric peristalsis and did not include an examination of the duodenum. In a recent meta-analysis, Q. You

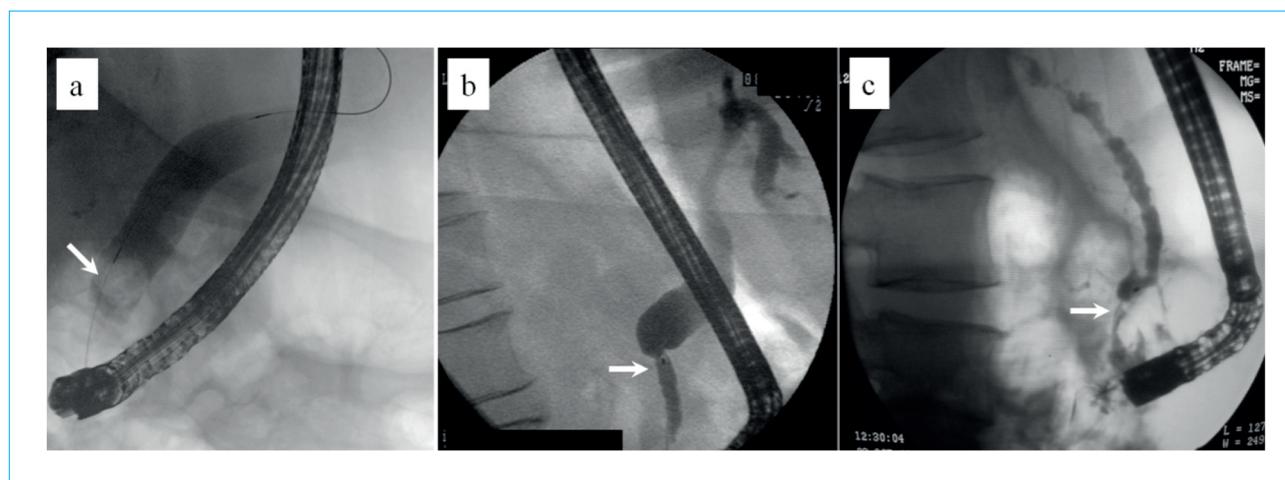


Figure 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: *a* – common bile duct stone (stone is indicated by an arrow); *b* – stricture of the distal parts of common bile duct (indicated by an arrow); *c* – stricture of the distal parts of the main pancreatic duct in chronic pancreatitis (indicated by an arrow)

Рисунок 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: *a* – холедохолитиаз (конкремент в просвете холедоха указан стрелкой); *b* – стриктура дистальных отделов холедоха (указана стрелкой); *c* – стриктура дистальных отделов панкреатического протока при хроническом панкреатите (указана стрелкой)

et al. confirmed the significant suppression of colon peristalsis during colonoscopy, both diagnostic and operative. Suppression of peristalsis in these cases decreased the pain during the device insertion, reduced the complications and the total duration of interventions [20]. When analyzing the world literature, we have not found a single study of the effect of menthol on the duodenal peristalsis in ERTI. Of note, P. Katsinelos et al. compared other drugs inhibiting the duodenal motility in similar cases [21]. The authors conducted a randomized double-blind study to assess the effect of a combination of nitroglycerin and glucagon on the

success of selective cannulation of duodenal papilla and prevention of acute post-manipulative pancreatitis. Patients from the main group (“A”) received six spray doses of nitroglycerin sublingually (2.4 mg) and 1 mg of glucagon intravenously before the intervention. In the control group (“B”), patients received six doses of sterile water sublingually and 20 mg of hyoscine butyl bromide intravenously. Table 4 compares the results of this study with our data.

Despite the numerical superiority in the sample of the compared study, the advantage of L-menthol over hyoscine butyl bromide can be noted both in terms of the frequency of selective cannulation and

Table 4. Comparison of the results of using L-menthol with the data of P. Katsinelos et al. [21]

Таблица 4. Сравнение результатов применения L-ментола с данными P. Katsinelos et al. [21]

Parameter Параметр	Group A Группа А	Group B Группа В	Group “L” Группа «L»
Number of patients Количество пациентов	227	228	70
Selective cannulation of the major duodenal papilla, % Селективная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки, %	95.2 %	82.2	91.4 %
The need for non-cannulation endoscopic papillotomy, n (%) Необходимость неканюляционной эндоскопической папиллотомии, n (%)	11 (4.9 %)	39 (17.1 %)	6 (8.5 %)
Frequency of acute post-manipulation pancreatitis, % Частота острого постманипуляционного панкреатита, %	3.1 %	7.46 %	0

the need for non-cannulation endoscopic papillotomy. Also, we noted no acute post-manipulative pancreatitis cases in our patients, which shows a high precision of work on the area of duodenal papilla. The combination of nitroglycerin with glucagon is highly efficient. However, these drugs have limitations to use and cannot be recommended to every patient. Given the low risk of adverse reactions and adverse events, L-menthol has an undeniable advantage. Our preliminary results show the effectiveness and safety of the drug in patients requiring endoscopic papillosphincterotomy in the presence of intensive peristalsis of the duodenum. However, some unresolved issues remain. We have not estimated the exact duration of action and the minimum duodenal peristalsis-suppressing concentration of the drug. The further study

and data obtaining will allow an in-depth analysis of the results.

Conclusion

The first experience of using irrigation of the duodenal mucosa with L-menthol solution at the initial stage of endoscopic transpapillary interventions showed a noticeable inhibition of peristalsis, more successful selective catheterization of the duodenal papilla, and reduced duration of intervention. L-menthol weakens the duodenum motility during manipulations on the duodenal papillary area effectively and safely. The results make it possible to use the drug in difficult situations with intensive peristalsis of the duodenum.

References / Литература

1. Law R., Baron T.H. ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(3):428–33. DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.018
2. Mohseni S., Bass G.A., Forssten M.P., Casas I.M., Martin M., Davis K.A., et al. Common bile duct stones management: A network meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(5):e155–65. DOI: 10.1097/TA.0000000000003755
3. Facciorusso A., Gkolfakis P., Ramai D., Tziatzios G., Lester J., Crinò S.F., et al. Endoscopic treatment of large bile duct stones: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(1):33–44e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.013
4. Ding X., Zhang F., Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2015;13(4):218–29. DOI: 10.1016/j.surge.2014.11.005
5. Afridi F., Rotundo L., Feurdean M., Ahlawat S. Trends in post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography gastrointestinal hemorrhage, perforation and mortality from 2000 to 2012: A nationwide study. *Digestion.* 2019;100(2):100–8. DOI: 10.1159/000494248
6. Kumbhari V., Sinha A., Reddy A., Afghani E., Cot-salas D., Patel Y.A., et al. Algorithm for the management of ERCP-related perforations. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(5):934–43. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.039
7. Lee T., Anderson J., Thomas-Gibson S., Rees C. Use of intravenous hyoscine butylbromide (Buscopan) during gastrointestinal endoscopy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):183–4. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100877
8. Ikegaya H., Saka K., Sakurada K., Nakamura M., Yoshida K. A case of sudden death after intramuscular injection of butylscopolamine bromide. *Leg Med (Tokyo).* 2006;8(3):194–7. DOI: 10.1016/j.legalmed.2005.11.001
9. González-Mendiola R., Sánchez Fernández C., Prieto Montaña P., Cuevas M., Ceña Delgado M., Sánchez Cano M. Acute urticaria induced by hyoscine butylbromide. *Allergy.* 2004;59(7):787–8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00410.x
10. Van Dam J., Catalano M.F., Ferguson D.R., Barnes D.S., Zuccaro G. Jr., Sivak M.V. Jr. A prospective, double-blind trial of somatostatin analog (octreotide) versus glucagon for the inhibition of small intestinal motility during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(4):321–4. DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70130-3
11. Hashimoto T., Adachi K., Ishimura N., Hirakawa K., Katsube T., Kurotani A., et al. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy – a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(1):111–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01148.x
12. Herskovitz P.I., Sendovski U. Severe allergic reaction to intravenous injection of glucagon. *Radiology.* 1997;202(3):879. DOI: 10.1148/radiology.202.3.9051052
13. Grigoleit H.G., Grigoleit P. Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine.* 2005;12(8):607–11. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.10.006
14. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L., Quigley E.M., et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
15. Alammari N., Wang L., Saberi B., Nanavati J., Holtmann G., Shinohara R.T., et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: A meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):21. DOI: 10.1186/s12906-018-2409-0
16. Li J., Lv L., Zhang J., Xu L., Zeng E., Zhang Z., et al. A combination of peppermint oil and caraway oil for the treatment of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:7654947. DOI: 10.1155/2019/7654947
17. Amato A., Liotta R., Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:295–301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018
18. Shavakhi A., Ardestani S.K., Taki M., Goli M., Keshhteli A.H. Premedication with peppermint oil capsules in colonoscopy: A double blind placebo-controlled randomized trial study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(3):349–53.
19. Hiki N., Kaminishi M., Yasuda K., Uedo N., Honjo H., Matsushashi N., et al. Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):932–41. DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.013
20. You Q., Li L., Chen H., Chen L., Chen X., Liu Y. L-menthol for gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(10):e00252. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000252
21. Katsinelos P., Lazaraki G., Chatzimavroudis G., Katsinelos T., Georgakis N., Anastasiadou K., et al. Impact of nitroglycerin and glucagon administration on selective common bile duct cannulation and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(1):50–5. DOI: 10.1080/00365521.2016.1228117

Information about the authors

Maria A. Anishchenko* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: anishchen.maria@gmail.com; 119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9095-7660>

Marat A. Nazmeev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: 77nma@mail.ru; 420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-0885>

Sergey G. Shapovalyants — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sgs31@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Andrey V. Rogov — Endoscopist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: andrewrogov1987@gmail.com; 420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2854-550X>

Ruslan R. Zainutdinov — Endoscopist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: rusurol89@mail.ru; 420064, Kazan, Orenburgskii trakt, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9401-2250>

Anna S. Melnikova — Resident, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: anya.melnikova.98@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-7898>

Сведения об авторах

Анищенко Мария Александровна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: anishchen.maria@gmail.com; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9095-7660>

Назмеев Марат Альбертович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: 77nma@mail.ru; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-0885>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sgs31@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Рогов Андрей Викторович — врач-эндоскопист ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: andrewrogov1987@gmail.com; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2854-550X>

Зайнутдинов Руслан Рустамович — врач-эндоскопист ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: rusurol89@mail.ru; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9401-2250>

Мельникова Анна Сергеевна — ординатор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anya.melnikova.98@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-7898>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Платонова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: platonicha@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: efedo@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Elena N. Platonova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Health Department.

Contact information: platonicha@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoro str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Submitted: 08.03.2023 Accepted: 27.04.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 08.03.2023 Принята: 27.04.2023 Опубликовано: 30.10.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97
УДК 616.352-009.12-08:615.917



Отдаленные результаты медикаментозного и хирургического методов ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при хронической анальной трещине (NCT03855046)

С.И. Ачкасов^{1,2}, Р.Ю. Хрюкин^{1,*}, Е.Е. Жарков¹, А.А. Пономаренко¹, О.Ю. Фоменко¹, Н.И. Клопков¹, З.З. Камаева², Е.Ю. Лебедева¹, К.И. Сагидова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. 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 исследования: оценка отдаленных результатов инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии в сочетании с иссечением хронической анальной трещины.

Материалы и методы. В исследование были включены 176 пациентов (73 (41,5 %) мужчины и 103 (58,5 %) женщины) старше 18 лет; рандомизацию в сравниваемые группы проводили методом генерации случайных чисел в компьютерной программе. Ослепление пациентов, исследователей и хирургов не проводили. Больным основной группы выполняли иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А (БТА) в дозировке 40 ЕД, пациентам контрольной группы — боковую подкожную сфинктеротомию (БПС) с иссечением дефекта анодермы. Отдаленные результаты комплексного лечения были изучены у 126 пациентов (54 (43 %) мужчины и 72 (57 %) женщины), медиана наблюдения составила 12,3 (12,2; 15,7) месяца. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Результаты. В отдаленном послеоперационном периоде показатели среднего давления в анальном канале в покое были ниже в группе БПС ($p = 0,04$). Сравнимые группы были сопоставимы по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении ($p = 0,69$), однако у пациентов группы БТА уровень указанного показателя повышался с течением времени ($p = 0,001$). Ни у одного из пациентов сравниваемых групп не было выявлено явлений недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания.

Обсуждение. В рамках выполненного исследования у некоторых больных из сравниваемых групп спазм внутреннего анального сфинктера сохранялся в течение всего периода наблюдения, а у части пациентов он возникал вновь, при этом признаков развития рецидива заболевания у них выявлено не было. Полученные нами функциональные и клинические результаты лечения ставят под сомнение исключительность повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера как основного звена патогенеза хронической анальной трещины у части пациентов и указывают на наличие других факторов, в сочетании с которыми определяется течение заболевания. Вышеизложенные факты не исключают вероятность развития рецидива анальной трещины в более отдаленные сроки наблюдения.

Выводы. Медикаментозная релаксация ботулиническим токсином типа А в дозировке 40 ЕД может служить альтернативой боковой подкожной сфинктеротомии в качестве метода ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера.

Ключевые слова: анальная трещина, спазм внутреннего сфинктера, ботулинический токсин типа А, боковая подкожная сфинктеротомия, БТА, БПС

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ачкасов С.И., Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Клопков Н.И., Камаева З.З., Лебедева Е.Ю., Сагидова К.И. Отдаленные результаты медикаментозного и хирургического методов ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при хронической анальной трещине (NCT03855046). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97>

Long-Term Results of Medical and Surgical Methods for Elimination of the Internal Anal Sphincter Spasm in Chronic Anal Fissure (NCT03855046)

Sergey I. Achkasov^{1,2}, Roman Yu. Khryukin^{1,*}, Evgeny E. Zharkov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹, Oksana Yu. Fomenko¹, Nikolay I. Klopkov¹, Zarina Z. Kamaeva², Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Karina I. Sagidova¹

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

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

Aim: evaluation of long-term results of injection of botulinum toxin type A into the internal anal sphincter and performing lateral internal sphincterotomy in combination with excision of chronic anal fissure.

Materials and methods. The study included 176 patients (73 (41.5 %) men and 103 (58.5 %) women) older than 18 years; randomization into the compared groups was carried out by random number generation in a computer program. Patients, researchers and surgeons were not blinded. Patients of the main group underwent fissure excision in combination with relaxation of the internal anal sphincter by botulinum toxin type A (BTA) at a dosage of 40 units, patients of the control group underwent lateral internal sphincterotomy (LIS) with excision of chronic anal fissure. Long-term results of complex treatment were studied in 126 patients (54 (43 %) men and 72 (57 %) women), the median follow-up was 12.3 (12.2; 15.7) months. Statistical analysis was carried out in the program Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., USA).

Results. In the long-term postoperative period, the indicators of mean resting anal pressure were lower in the LIS group ($p = 0.04$). The compared groups were comparable in terms of the level mean squeeze anal pressure ($p = 0.69$); however, in patients of the BTA group, the level of this indicator increased over time ($p = 0.001$). None of the patients of the compared groups had anal incontinence and relapse of the disease.

Discussion. In the framework of the performed study, in some patients from the compared groups, spasm of the internal anal sphincter persisted throughout the observation period, and in some patients it occurred again, while no signs of relapse fissure were detected. The functional and clinical results of treatment obtained by us cast doubt on the exclusivity of the increased tone of the internal anal sphincter as the main link in the pathogenesis of chronic anal fissure in some patients and indicates the presence of other factors in combination with which the course of the disease is determined. The above facts do not exclude the possibility of recurrence of anal fissure in a more distant period of observation.

Conclusion. Medical relaxation with botulinum toxin type A at a dosage of 40 units can serve as an alternative to lateral internal sphincterotomy as a method of eliminating spasm of the internal anal sphincter.

Keywords: anal fissure, internal anal sphincter spasm, botulinum toxin type A, lateral internal sphincterotomy, BTA, LIS

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Achkasov S.I., Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu., Klopkov N.I., Kamaeva Z.Z., Lebedeva E.Yu., Sagidova K.I. Long-Term Results of Medical and Surgical Methods for Elimination of the Internal Anal Sphincter Spasm in Chronic Anal Fissure (NCT03855046). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97>

Введение

Хроническая анальная трещина является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний колопроктологического профиля, которое ввиду выраженного болевого синдрома приводит к значительному снижению качества жизни [1, 2]. Основным звеном патогенеза хронической анальной трещины принято считать спазм внутреннего анального сфинктера, возникающий при травматизации анодермы и препятствующий заживлению дефекта [1, 3–5]. Таким образом, лечение заболевания направлено в первую очередь на ликвидацию повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера [1].

В настоящее время традиционным и наиболее эффективным методом лечения хронической анальной трещины во всем мире является боковая подкожная сфинктеротомия [6, 7]. В свою очередь, рассечение волокон внутреннего сфинктера влечет за собой необратимые изменения

запирательного аппарата прямой кишки и может приводить к развитию послеоперационной недостаточности анального сфинктера, достигающей 35 % [4, 8].

С целью снижения частоты развития явлений послеоперационной недостаточности анального сфинктера были предложены альтернативные (медикаментозные) методы ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера, наиболее эффективным и безопасным из которых является инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер [9, 10].

На базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено рандомизированное клиническое исследование, посвященное сравнению иссечения трещины с инъекцией ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер и иссечения трещины в комплексе с боковой подкожной сфинктеротомией. Непосредственные результаты лечения больных из сравниваемых групп

были опубликованы ранее [9]. С целью оценки безопасности и эффективности сравниваемых методов воздействия на повышенный тонус внутреннего анального сфинктера в более отдаленные сроки наблюдения нами были изучены клинические и функциональные результаты лечения пациентов, включенных в исследование, через 1 год и более после проведенного хирургического лечения (срок наблюдения — более 1 года).

Материалы и методы

С ноября 2019 по март 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование, зарегистрированное на сайте www.ClinicalTrials.gov (ID: NCT03855046). Ослепление пациентов, исследователей и хирургов не проводили.

В исследование были включены пациенты с хронической анальной трещиной, старше 18 лет, с подтвержденным спазмом внутреннего сфинктера по данным аноректальной профилометрии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Больных, ранее оперированных на анальном канале и прямой кишке, с недостаточностью анального сфинктера, хроническим геморроем 4-й стадии, воспалительными заболеваниями кишечника, пектенозом, а также миастенией в исследование не включали. При отказе от участия в исследовании на любом из его этапов, а также при несоблюдении протокола пациента исключали из исследования.

Пациенты с диагнозом «хроническая анальная трещина со спазмом сфинктера», включаемые в исследование, были рандомизированы в сравниваемые группы методом генерации случайных чисел в компьютерной программе. Пациентам основной группы ($n = 88$) выполняли иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А (БТА) в дозировке 40 ЕД. Больным контрольной группы ($n = 88$) была выполнена боковая подкожная сфинктеротомия (БПС) с иссечением дефекта анодермы [9].

Первичными контрольными точками исследования были частота развития транзиторной недостаточности анального жома на 60-е сутки после операции в соответствии со шкалой Векснера и частота эпителизации послеоперационной раны на 60-й день после хирургического лечения. Вторичными точками — интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде; частота и структура послеоперационных осложнений; длительность транзиторной послеоперационной недостаточности анального сфинктера; показатели функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки (аноректальная

профилометрия) на 30-е, 60-е сутки после хирургического лечения и в отдаленном послеоперационном периоде; длительность пребывания в стационаре; частота развития рецидива заболевания; частота развития транзиторной недостаточности анального сфинктера в отдаленном послеоперационном периоде в соответствии со шкалой Векснера [9].

Прошли полный объем исследования и соответствовали требованиям его протокола 176 пациентов. Отдаленные результаты лечения были изучены у 126 (76 %) пациентов (54 мужчины и 72 женщины), включенных в исследование: из группы БТА — 67 (76 %) больных (27 мужчин и 40 женщин; медиана возраста — 37,5 (32; 45) года); из группы БПС — 59 (67 %) пациентов (27 мужчин и 32 женщины; медиана возраста — 39 (33; 52) лет) (рис. 1). Медиана наблюдения за пациентами составила 12,3 (12,2; 15,7) месяца.

В отдаленном периоде наблюдения проводился телефонный опрос пациентов с целью выявления наличия симптомов, связанных с областью хирургического воздействия и недержания газов, жидкого и твердого кишечного содержимого в соответствии со шкалой Векснера [11].

По результатам телефонного опроса ни один из 126 опрошенных по телефону пациентов групп БТА и БПС (67/88 и 59/88 соответственно) не предъявлял жалоб на наличие симптомов, связанных с областью операции и с явлениями недостаточности анального жома в соответствии со шкалой Векснера (рис. 1). Всем опрошенным было предложено явиться на контрольный осмотр и обследование.

Среди пациентов сравниваемых групп явились на контрольный осмотр по 41 больному (41/67 — группа БТА, 41/59 — группа БПС). Больным выполняли аноректальную профилометрию (функциональную оценку состояния запирающего аппарата прямой кишки) на аппарате Solar GI HRAM (Нидерланды). Наличие спазма внутреннего анального сфинктера устанавливали при повышении хотя бы одного из следующих показателей профилометрии: среднего давления в анальном канале в покое (СД АКп; норма — 44,0–60,4 мм рт. ст.), максимального давления в анальном канале в покое (МД АКп; норма — 89,4–112,2 мм рт. ст.) [12]. Для оценки функционального состояния наружного анального сфинктера использовали показатели среднего и максимального давления в анальном канале при волевом сокращении (СД АКв и МД АКв).

Вышеуказанным пациентам, явившимся на контрольный осмотр, проводили физикальное исследование, включающее в себя наружный осмотр перианальной области и области заднего прохода, пальцевое исследование прямой кишки и аноскопию с целью диагностики рецидива хронической анальной трещины и послеоперационных осложнений.

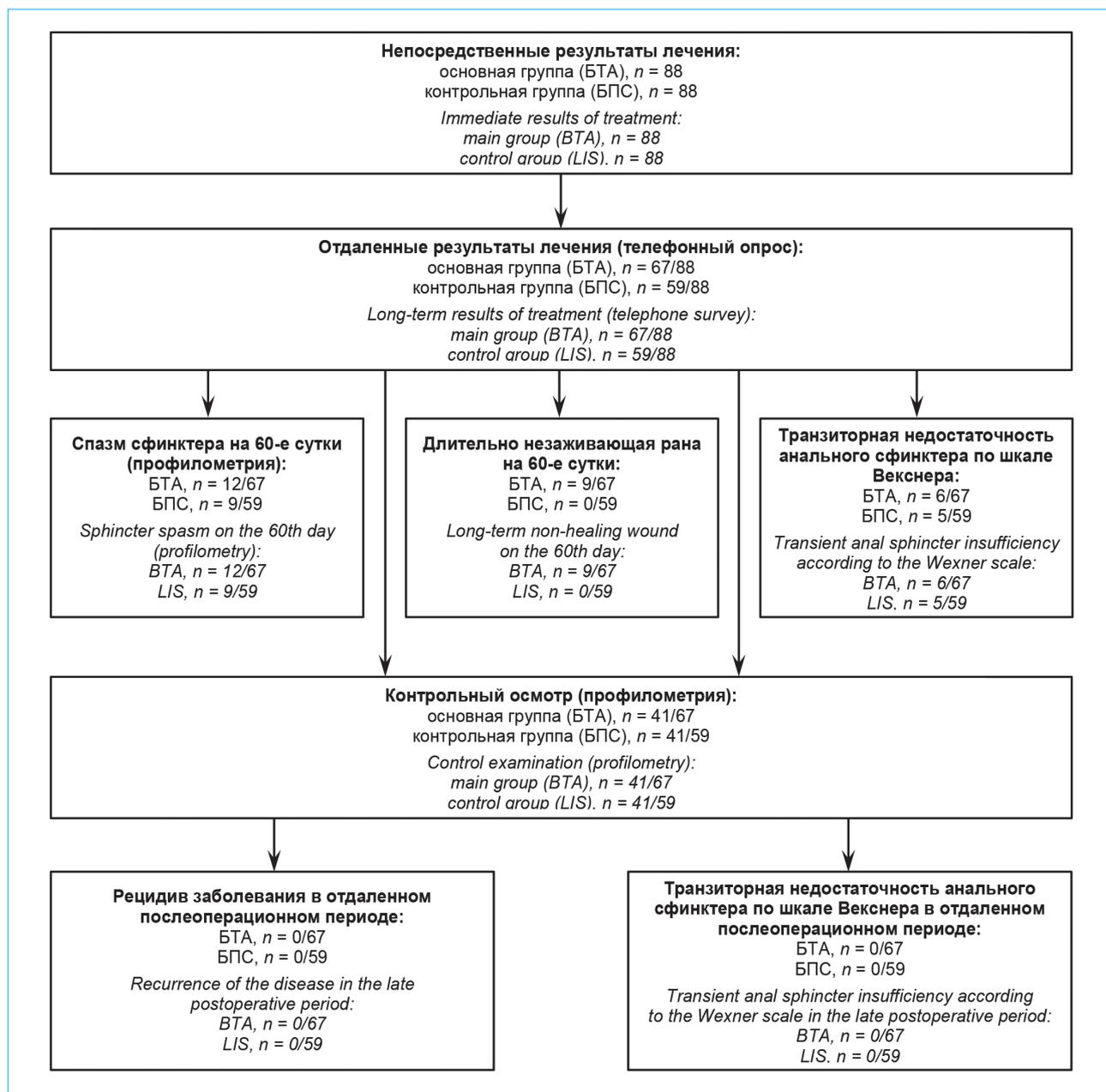


Рисунок 1. Отдаленные (12,3 (12,2; 15,7) мес.) результаты лечения пациентов в сравниваемых группах

Figure 1. Long-term (12.3 (12.2; 15.7) months) results of treatment of patients in the compared group

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Результаты

Функциональные результаты лечения

Среднее давление в анальном канале в покое (СД АКп)

В отдаленном периоде наблюдения (365-е сутки) СД АКп было ниже в группе БПС ($p = 0,04$), а у пациентов группы БТА изучаемый показатель

повышался статистически значимо в сравнении с 60-м днем послеоперационного периода ($p = 0,007$) (рис. 2).

Показатели СД АКп находились ниже референсных значений у 23/41 (56 %) пациентов группы БТА на 60-е сутки после хирургического вмешательства. При оценке динамики изменения изучаемого показателя у 14/23 (61 %) больных СД АКп вернулось к референсным значениям на 365-й день наблюдения, а у остальных 9/23 (39 %) осталось сниженным.

Среди 18/41 (44 %) пациентов группы БПС со сниженным средним давлением в анальном

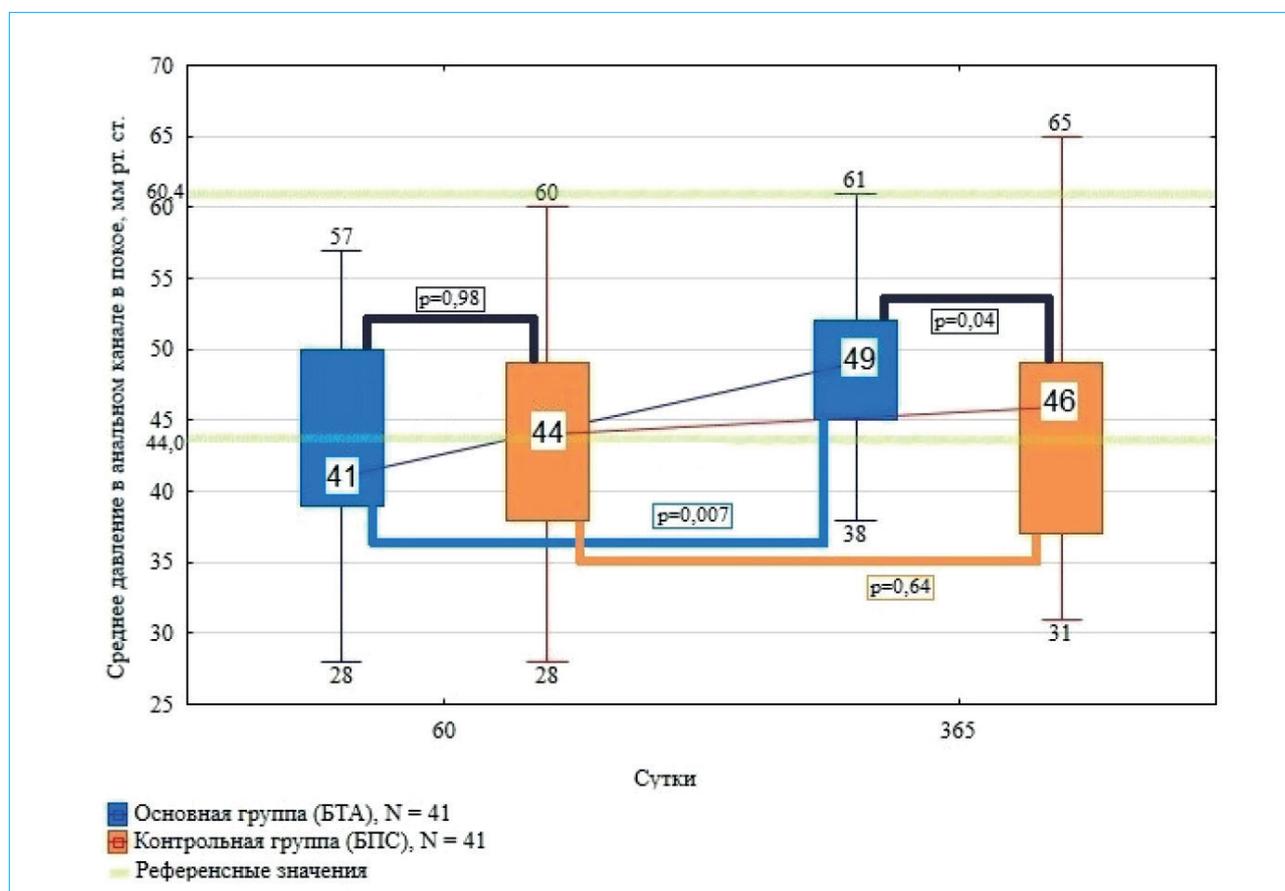


Рисунок 2. Среднее давление в анальном канале в покое на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде (365-е сутки)

Figure 2. Average pressure in the anal canal at rest on day 60 of observation and in the long-term postoperative period (day 365)

канале в покое на 60-е сутки лишь у 3/18 (17 %) больных оно вернулось к нормативным значениям в отдаленном периоде наблюдения, у 1/18 (6 %) — оказалось незначительно выше нормы, а у 14/18 (78 %) — так и оставалось сниженным.

Функциональное состояние внутреннего анального сфинктера

На 60-е сутки после операции спазм внутреннего анального сфинктера сохранялся у 10/41 (24 %) пациентов группы БТА и у 6/41 (15 %) больных группы БПС ($p = 0,4$) (табл.). В отдаленном послеоперационном периоде (365-е сутки) количество пациентов со спазмом в группе ботулотоксина уменьшилось до 9/41 (22 %), а в группе сфинктеротомии осталось неизменным.

Однако, согласно оценке наличия спазма внутреннего анального сфинктера в динамике, повышенный тонус сохранялся не у одних и тех же пациентов из сравниваемых групп. После инъекции нейротоксина у 10/41 (24 %) пациентов группы БТА, имеющих спазм внутреннего анального сфинктера на 60-е сутки, он не был диагностирован к 365-му дню наблюдения у 4/10 (40 %)

больных. При этом среди 31/41 (76 %) пациента с отсутствием спазма внутреннего анального сфинктера на 60-й день после хирургического лечения, у 3/31 (10 %) он возник вновь в отдаленном периоде наблюдения.

Сопоставимая картина по динамике наличия повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера в отдаленном послеоперационном периоде была и в группе сфинктеротомии. После БПС у 6/41 (15 %) пациентов со спазмом внутреннего анального сфинктера на 60-й день наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде он не был диагностирован у 4/6 наблюдаемых. Из 35/41 (85 %) пациентов, не имеющих повышенный тонус сфинктера на 60-е сутки, у 4/35 (11 %) больных он возник вновь на 365-й день наблюдения.

Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении (СД АКв)

Сравниваемые группы были сопоставимы по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,69$), однако у пациентов группы БТА уровень СД АКв повышался

Таблица. Спазм внутреннего анального сфинктера у пациентов сравниваемых групп на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде (365-е сутки)

Table. Spasm of the internal anal sphincter in patients of the compared groups on day 60 of observation and in the long-term postoperative period (day 365)

Спазм внутреннего анального сфинктера <i>Spasm of the internal anal sphincter</i>	60-й день / <i>Day 60</i>			365-й день / <i>Day 365</i>		
	Группа БТА <i>The BTA group</i> n = 41	Группа БПС <i>The LIS group</i> n = 41	p	Группа БТА <i>The BTA group</i> n = 41	Группа БПС <i>The LIS group</i> n = 41	P
Да / <i>Yes</i>	10 (24 %)	6 (15 %)	0,4	9 (22 %)	6 (15 %)	0,57
Нет / <i>No</i>	31 (76 %)	35 (85 %)		32 (78 %)	35 (85 %)	

Примечание: БТА – ботулинический токсин типа А; БПС – боковая подкожная сфинктеротомия.

Note: BTA – botulinum toxin type A; LIS – lateral internal sphincterotomy.

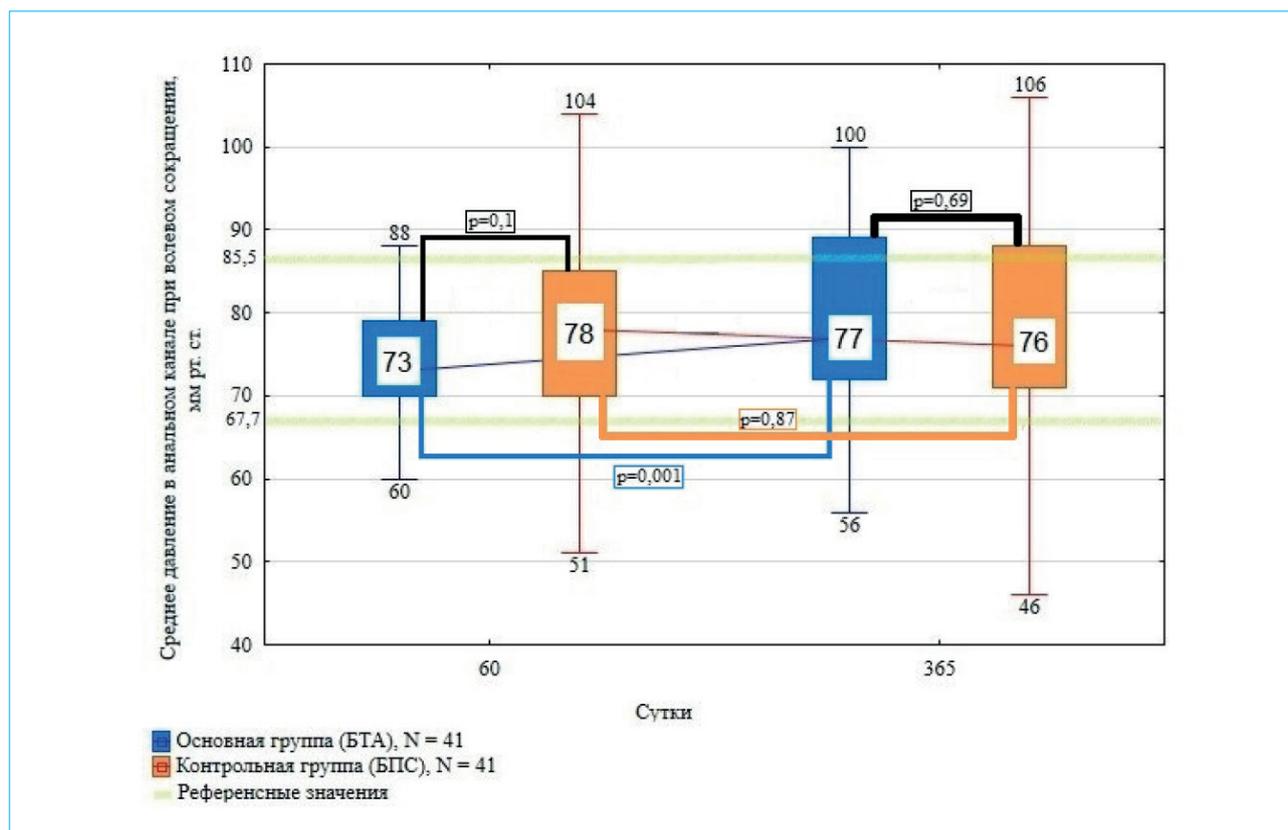


Рисунок 3. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде с 60-х по 365-е сутки после операции

Figure 3. Average pressure in the anal canal during voluntary contraction on day 60 of observation and in the long-term postoperative period from day 60 to day 365 after surgery

в сравнении с 60-ми послеоперационными сутками ($p = 0,001$) (рис. 3).

Среди 8/41 (20 %) пациентов группы БТА со сниженным СД АКв на 60-й послеоперационный день у 7/8 (88 %) наблюдаемых данный показатель вернулся к референсным значениям на 365-й день, и лишь у 1/8 (13 %) – так и оставался ниже нормы.

При оценке среднего давления в анальном канале при волевом сокращении в группе сфинктеротомии у 6/41 (15 %) больных, имевших

сниженные значения изучаемого показателя на 60-й день наблюдения, в отдаленном периоде лишь у 1/6 (17 %) пациента он вернулся к референсным значениям, а у 5/6 (83 %) – так и оставался ниже нормы.

Клинические результаты лечения

В соответствии с самостоятельной субъективной оценкой исследуемыми (41/67 пациент группы БТА, 41/59 пациент группы БПС) степени

анальной инконтиненции по Кливлендской шкале недержания кала ни у одного больного не было выявлено недостаточности анального жома (0 баллов в соответствии со шкалой Векснера). Также у данных пациентов не было выявлено признаков развития рецидива заболевания и спазма внутреннего анального сфинктера по результатам физического осмотра (наружный осмотр перианальной области и области заднего прохода, пальцевое ректальное исследование и аноскопия).

Обсуждение

По данным литературы, частота развития транзиторной недостаточности анального сфинктера после инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер достигает 19 %, а после боковой подкожной сфинктеротомии — 44 % [8, 13]. Согласно метаанализам, проведенным R. Nelson et al. и посвященным оценке результатов медикаментозных и хирургических методов лечения хронической анальной трещины, боковая подкожная сфинктеротомия и другие методы ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера были сопоставимы по частоте развития явлений анальной инконтиненции при сроке наблюдения за пациентами до 3 лет [14, 15]. В рамках проведенного исследования к 365-му дню наблюдения вышеуказанное явление не встречалось ни у одного из пациентов сравниваемых групп. Полученные данные стоит интерпретировать с осторожностью, поскольку они отражают в большей степени субъективную оценку пациентами степени анальной инконтиненции в соответствии со шкалой Векснера и могут быть связаны с отсутствием адекватного понимания больными понятия «норма», связанным с наличием выраженного болевого синдрома в течение длительного времени до оперативного лечения. Также отсутствие явлений недостаточности анального сфинктера после необратимого механического воздействия на мышечные волокна структур запирающего аппарата прямой кишки (после боковой подкожной сфинктеротомии) может быть обусловлено и компенсаторными возможностями конкретного пациента, что не исключает риска их развития в более отдаленные сроки наблюдения. С другой стороны, столь несопоставимые результаты по частоте развития явлений недостаточности анального сфинктера могут указывать на отсутствие общепринятой методики инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии, а также отсутствию объективного контроля за выполнением хирургических манипуляций [4, 9, 12].

В рамках проводимых ранее исследований не оценивали связь между эффективностью проведенного лечения и достижением референсных значений аноректальной профилометрии, а функциональную оценку наличия спазма внутреннего

анального сфинктера проводили с помощью приборов различных производителей, что обуславливает высокую гетерогенность нормативных показателей [1, 5].

Полученные нами разнородные функциональные результаты лечения, характеризующие функцию наружного и внутреннего сфинктеров, не сопровождались клиническими проявлениями недостаточности анального сфинктера и развитием рецидива заболевания у пациентов сравниваемых групп. При этом у пациентов группы ботулотоксина в отдаленном послеоперационном периоде было выявлено статистически значимое повышение уровня среднего давления в анальном канале при волевом сокращении и в меньшей степени изменения показателей в покое, чем у больных группы сфинктеротомии, что подтверждает временный и обратимый эффект нейротоксина в сравнении с механическим нарушением целостности внутреннего анального сфинктера после боковой подкожной сфинктеротомии.

Сравниваемые методы лечения хронической анальной трещины в первую очередь направлены на ликвидацию спазма внутреннего анального сфинктера как ведущего звена патогенеза хронической анальной трещины [1, 3, 16–18]. В отдаленном послеоперационном периоде отмечено уменьшение числа пациентов со спазмом внутреннего анального сфинктера в группе ботулотоксина (с 24 до 22 %) и отсутствие изменений в частоте его встречаемости в группе сфинктеротомии. При этом у категории больных сравниваемых групп с сохраняющимся и вновь появившимся в отдаленном периоде наблюдения повышенным тонусом внутреннего анального сфинктера не было диагностировано признаков рецидива хронической анальной трещины в срок наблюдения 12,3 (12,2; 15,7) месяца. Однако, согласно результатам проведенного нами ранее метаанализа, рецидив хронической анальной трещины после применения ботулинического токсина типа А в 6 раз выше, чем после боковой подкожной сфинктеротомии, в срок наблюдения за пациентами от 4,5 до 60 месяцев [8]. Таким образом, у пациентов сравниваемых групп, имеющих спазм внутреннего анального сфинктера, не исключено возникновение рецидива заболевания при травматизации анодермы в более отсроченном периоде наблюдения в связи с ишемическими явлениями, возникающими на фоне сохраняющегося повышенного тонуса гладкой мускулатуры.

Полученные нами функциональные и клинические результаты лечения ставят под сомнение исключительность повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера как основного звена патогенеза хронической анальной трещины у части пациентов и указывают на наличие других факторов, в сочетании с которыми определяется течение заболевания. В патогенезе анальной трещины на различных этапах ее развития могут играть роль нарушения рефлекторного расслабления наружного

анального сфинктера во время дефекации, инфекционные агенты, приводящие к формированию микроабсцессов и в дальнейшем язв в области анодермы, фиброзные изменения внутреннего анального сфинктера, приводящие к утрате его эластичности и постоянным разрывам во время акта дефекации [2, 7, 19, 20].

Заключение

Медикаментозная релаксация внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А в дозировке 40 ЕД в сочетании с иссечением

трещины является эффективным, малоинвазивным и легко воспроизводимым методом у пациентов с хронической анальной трещиной, а обратимое воздействие ботулинического токсина типа А на мышечные структуры запирающего аппарата прямой кишки значительно снижает риск развития явлений послеоперационной анальной инконтиненции. Инъекция нейротоксина в дозировке 40 ЕД может служить альтернативой боковой подкожной сфинктеротомии в качестве метода ликвидации повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера и использоваться в условиях дневного стационара или стационара одного дня.

Литература / References

1. Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., Башанкаев Б.Н., Бирюков О.М., Благодарный Л.А. и др. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. [Agarov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I., Bashankaev B.N., Biryukov O.M., Blagodarnyj L.A., et al. Anal fissure. *Koloproktologia*. 2021;20(4):10–21. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
2. Mapel D.W., Schum M., Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:129. DOI: 10.1186/1471-230X-14-129
3. Благодарный Л.А., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. Патогенез анальных трещин. *Колопроктология*. 2007;1(19):38–41. [Blagodarnyj L.A., Poletov N.N., Zharkov E.E. Pathogenesis of anal fissures. *Koloproktologia*. 2007;1(19):38–41. (In Russ.)].
4. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П., Подмаренкова Л.Ф., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. и др. Анальное недержание у больных, перенесших иссечение анальной трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. *Колопроктология*. 2008;3(25):18–24. [Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Orlova L.P., Podmarenkova L.F., Poletov N.N., Zharkov E.E., et al. Anal incontinence in patients who have undergone excision of the anal fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Koloproktologia*. 2008;3(25):18–24. (In Russ.)].
5. Stewart D.B. Sr, Gaertner W., Glasgow S., Migaly J., Feingold D., Steele S.R. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Disease Colon Rectum*. 2017;60(1):7–14. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000735
6. Notaras M.J. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure — a new technique. *Proc R Soc Med*. 1969;62(7):713.
7. Ram E., Alper D., Stein G.Y., Brammik Z., Dreznik Z. Internal anal sphincter function following lateral internal sphincterotomy for anal fissure: A long-term manometric study. *Ann Surg*. 2005;242(2):208–11. DOI: 10.1097/01.sla.0000171036.39886.f
8. Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И., Нагудов М.А., Жарков Е.Е. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология*. 2020;19(2):113–28. [Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., Nagudov M.A., Zharkov E.E. Botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissure with the sphincter. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–28. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128
9. Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Нехрикова С.В., Медведев В.Ю., Сложеникин С.В. и др. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046). *Колопроктология*. 2022;21(1):60–70. [Khryukin R.Y., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., Nekhriкова S.V., Medvedev V.Y., Slozhenikin S.V., et al. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70
10. Goloktionov N.A., Kashnikov V.N., Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Khryukin R.Y., Kostarev I.V., et al. Comparison of different doses botulinum toxin type A efficacy in chronic anal fissure treatment. *Ser J Exp Clin Res*. 2022;23(1):13–28. DOI: 10.2478/sjcecr-2022-0006
11. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Disease Colon Rectum*. 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307
12. Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Аleshin Д.В., Вязьмин Д.О. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология*. 2015;3(53):4–9. [Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Aleshin D.V., Vyaz'min D.O. Normative indicators of pressure in the anal canal with non-perfusion manometry. *Koloproktologia*. 2015;3(53):4–9. (In Russ.)].
13. Ebinger S.M., Hardt J., Warschkow R., Schmied B.M., Herold A., Post S., et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures — a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017;52(6):663–76. DOI: 10.1007/s00535-017-1335-0
14. Nelson R.L., Thomas K., Morgan J., Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):CD003431. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub3
15. Nelson R.L., Chattopadhyay A., Brooks W., Platt I., Pavaiana T., Earl S. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(11):CD002199. DOI: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
16. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):422–31. DOI: 10.1007/s10350-003-0079-5
17. Shelygin Y.A., Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Y., Khryukin R.Y., Zharkov E.E., et al. Follow up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(2):244–9. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP2.040
18. Xynos E., Tzortzinis A., Chrysos E., Tzovaras G., Vassilakis J.S. Anal manometry in patients with fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Int J Colorectal Dis*. 1993;8(3):125–8. DOI: 10.1007/BF00341183
19. van Meegdenburg M.M., Trzpis M., Heineman E., Broens P.M. Increased anal basal pressure in chronic anal fissures may be caused by overreaction of the anal-external sphincter continence reflex. *Med Hypotheses*. 2016;94:25–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.06.005
20. Shaoming C., Qinghuan Y. A new theory on the cause of anal fissure impaction. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*. 2020;40(4):321–5. DOI: 10.1016/j.jcol.2020.06.006

Сведения об авторах

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Хрюкин Роман Юрьевич* — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hruginroman@gmail.com, info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-1782>

Жарков Евгений Евгеньевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: zee@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

Пonomarenko Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.ponomarenkoaa@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fov@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Клопков Николай Иванович — клинический ординатор отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nikolay.klopkov@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3103-5672>

Камаева Зарина Загитовна — аспирант кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3075-3110>

Information about the authors

Sergey I. Achkasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Roman Yu. Khryukin* — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.
Contact information: hruginroman@gmail.com, info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-1782>

Evgeny E. Zharkov — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.
Contact information: zee@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

Aleksey A. Ponomarenko — Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.
Contact information: dr.ponomarenkoaa@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: fov@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Nikolay I. Klopkov — Clinical Resident, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3103-5672>

Zarina Z. Kamaeva — Postgraduate Student, Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: info@gnck.ru;
123995, Moscow, Barricade str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3075-3110>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лебедева Екатерина Юрьевна — клинический ординатор отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3590-112X>

Сагидова Карина Ибаковна — аспирант отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-9103>

Ekaterina Yu. Lebedeva — Clinical Resident at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3590-112X>

Karina I. Sagidova — Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-9103>

Поступила: 27.02.2023 Принята: 29.04.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 27.02.2023 Accepted: 29.04.2023 Published: 30.10.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97
UDC 616.352-009.12-08:615.917



Long-Term Results of Medical and Surgical Methods for Elimination of the Internal Anal Sphincter Spasm in Chronic Anal Fissure (NCT03855046)

Sergey I. Achkasov^{1,2}, Roman Yu. Khryukin^{1,*}, Evgeny E. Zharkov¹, Aleksey A. Ponomarenko¹, Oksana Yu. Fomenko¹, Nikolay I. Klopkov¹, Zarina Z. Kamaeva², Ekaterina Yu. Lebedeva¹, Karina I. Sagidova¹

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

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

Aim: evaluation of long-term results of injection of botulinum toxin type A into the internal anal sphincter and performing lateral internal sphincterotomy in combination with excision of chronic anal fissure.

Materials and methods. The study included 176 patients (73 (41.5 %) men and 103 (58.5 %) women) older than 18 years; randomization into the compared groups was carried out by random number generation in a computer program. Patients, researchers and surgeons were not blinded. Patients of the main group underwent fissure excision in combination with relaxation of the internal anal sphincter by botulinum toxin type A (BTA) at a dosage of 40 units, patients of the control group underwent lateral internal sphincterotomy (LIS) with excision of chronic anal fissure. Long-term results of complex treatment were studied in 126 patients (54 (43 %) men and 72 (57 %) women), the median follow-up was 12.3 (12.2; 15.7) months. Statistical analysis was carried out in the program Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., USA).

Results. In the long-term postoperative period, the indicators of mean resting anal pressure were lower in the LIS group ($p = 0.04$). The compared groups were comparable in terms of the level mean squeeze anal pressure ($p = 0.69$); however, in patients of the BTA group, the level of this indicator increased over time ($p = 0.001$). None of the patients of the compared groups had anal incontinence and relapse of the disease.

Discussion. In the framework of the performed study, in some patients from the compared groups, spasm of the internal anal sphincter persisted throughout the observation period, and in some patients it occurred again, while no signs of relapse fissure were detected. The functional and clinical results of treatment obtained by us cast doubt on the exclusivity of the increased tone of the internal anal sphincter as the main link in the pathogenesis of chronic anal fissure in some patients and indicates the presence of other factors in combination with which the course of the disease is determined. The above facts do not exclude the possibility of recurrence of anal fissure in a more distant period of observation.

Conclusion. Medical relaxation with botulinum toxin type A at a dosage of 40 units can serve as an alternative to lateral internal sphincterotomy as a method of eliminating spasm of the internal anal sphincter.

Keywords: anal fissure, internal anal sphincter spasm, botulinum toxin type A, lateral internal sphincterotomy, BTA, LIS

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Achkasov S.I., Khryukin R.Yu., Zharkov E.E., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Yu., Klopkov N.I., Kamaeva Z.Z., Lebedeva E.Yu., Sagidova K.I. Long-Term Results of Medical and Surgical Methods for Elimination of the Internal Anal Sphincter Spasm in Chronic Anal Fissure (NCT03855046). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97>

Отдаленные результаты медикаментозного и хирургического методов ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при хронической анальной трещине (NCT03855046)

С.И. Ачкасов^{1,2}, Р.Ю. Хрюкин^{1,*}, Е.Е. Жарков¹, А.А. Пономаренко¹, О.Ю. Фоменко¹, Н.И. Клопков¹, З.З. Камаева², Е.Ю. Лебедева¹, К.И. Сагидова¹

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

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

Цель исследования: оценка отдаленных результатов инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии в сочетании с иссечением хронической анальной трещины.

Материалы и методы. В исследование были включены 176 пациентов (73 (41,5 %) мужчины и 103 (58,5 %) женщины) старше 18 лет; рандомизацию в сравниваемые группы проводили методом генерации случайных чисел в компьютерной программе. Слепление пациентов, исследователей и хирургов не проводили. Больным основной группы выполняли иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А (БТА) в дозировке 40 ЕД, пациентам контрольной группы — боковую подкожную сфинктеротомию (БПС) с иссечением дефекта анодермы. Отдаленные результаты комплексного лечения были изучены у 126 пациентов (54 (43 %) мужчины и 72 (57 %) женщины), медиана наблюдения составила 12,3 (12,2; 15,7) месяца. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Результаты. В отдаленном послеоперационном периоде показатели среднего давления в анальном канале в покое были ниже в группе БПС ($p = 0,04$). Сравнимые группы были сопоставимы по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении ($p = 0,69$), однако у пациентов группы БТА уровень указанного показателя повышался с течением времени ($p = 0,001$). Ни у одного из пациентов сравниваемых групп не было выявлено явлений недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания.

Обсуждение. В рамках выполненного исследования у некоторых больных из сравниваемых групп спазм внутреннего анального сфинктера сохранялся в течение всего периода наблюдения, а у части пациентов он возникал вновь, при этом признаков развития рецидива заболевания у них выявлено не было. Полученные нами функциональные и клинические результаты лечения ставят под сомнение исключительность повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера как основного звена патогенеза хронической анальной трещины у части пациентов и указывают на наличие других факторов, в сочетании с которыми определяется течение заболевания. Вышеизложенные факты не исключают вероятность развития рецидива анальной трещины в более отдаленные сроки наблюдения.

Выводы. Медикаментозная релаксация ботулиническим токсином типа А в дозировке 40 ЕД может служить альтернативой боковой подкожной сфинктеротомии в качестве метода ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера.

Ключевые слова: анальная трещина, спазм внутреннего сфинктера, ботулинический токсин типа А, боковая подкожная сфинктеротомия, БТА, БПС

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ачкасов С.И., Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Клопков Н.И., Камаева З.З., Лебедева Е.Ю., Сагидова К.И. Отдаленные результаты медикаментозного и хирургического методов ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера при хронической анальной трещине (NCT03855046). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-88-97>

Introduction

Chronic anal fissure is one of the most common diseases of the coloproctological profile, which, due to the pronounced pain syndrome, leads to a significant decrease in the quality of life [1, 2]. The main link in the pathogenesis of chronic anal fissure is considered to be an internal anal sphincter spasm, which occurs during traumatization of the anoderm and prevents the healing of the defect [1, 3–5]. Thus, the treatment of the disease is primarily aimed at eliminating the increased tone of the internal anal sphincter [1].

Currently, lateral internal sphincterotomy is the traditional and most effective method of treating chronic anal fissure worldwide [6, 7]. In turn, dissection of the fibers of the internal sphincter entails irreversible changes in the obturator apparatus of the rectum and can lead to the development of postoperative anal incontinence reaching 35 % [4, 8].

In order to reduce the frequency of postoperative anal incontinence, alternative (medical)

methods for the elimination of internal anal sphincter spasm have been proposed, the most effective and safe of which is the injection of botulinum toxin type A into the internal anal sphincter [9, 10].

A randomized clinical trial was conducted on the basis of the Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, dedicated to comparing the excision of a fissure with injection of botulinum toxin type A at a dosage of 40 units into the internal anal sphincter and the excision of a fissure in combination with lateral internal sphincterotomy. The immediate results of treatment of patients from the compared groups were published earlier [9]. To assess the safety and effectiveness of the compared methods of influencing the increased tone of the internal anal sphincter in more distant follow-up periods, we studied the clinical and functional results of treatment of patients included in the study one year or more after surgical treatment (follow-up period — more than one year).

Materials and methods

From November 2019 to March 2022, a single-center, prospect *Figure 1*. Long-term (12.3 (12.2; 15.7) months) results of treatment of patients in the compared group *ive*, comparative, randomized clinical trial was conducted at the Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, registered on the website www.ClinicalTrials.gov (ID: NCT03855046). Patients, researchers and surgeons were not blinded.

The study included patients with chronic anal fissure older than 18 years with confirmed spasm of the internal anal sphincter according to anorectal profilometry. All patients signed an informed voluntary consent to participate in the study. Patients previously operated on the anal canal and rectum with anal sphincter insufficiency, stage 4 chronic hemorrhoids, inflammatory bowel diseases, pectinosis, and myasthenia gravis were not included in the study. If patients refused to participate in the study at any of its stages, as well as if the protocol was not followed, they were excluded from the study.

Patients with a diagnosis “chronic anal fissure with sphincter spasm” included in the study were randomized by random number generation in a computer program into the compared groups. The patients of the main group underwent fissure excision in combination with medical relaxation of the internal anal sphincter with botulinum toxin type A (BTA) at a dosage of 40 units. Patients of the control group underwent lateral internal sphincterotomy (LIS) with excision of the chronic anal fissure [9].

The primary control points of the study were: the frequency of transient anal incontinence on day 60 after the surgery according to the Wexner scale and the frequency of epithelialization the postoperative wound on day 60 after surgical treatment. Secondary points: intensity of pain syndrome in the postoperative period; frequency and structure of postoperative complications; duration of transient postoperative anal incontinence; indicators of the functional state of the obturator apparatus of the rectum (anorectal profilometry) for days 30 and 60 after surgical treatment and in the long-term postoperative period; duration of hospital stay; frequency of disease recurrence; frequency of transient anal incontinence in the long-term postoperative period in accordance with the Wexner scale [9].

In total, 176 patients completed the full scope of the study and met the requirements of its protocol. Long-term treatment results were studied in 126/176 (76 %) patients (54 men and 72 women) included in the study: group BTA – 67/88

(76 %) patients (27 men and 40 women; median age – 37.5 (32; 45) years); group LIS – 59/88 (67 %) (27 men and 32 women; median age – 39 (33; 52) years) (Fig. 1). The median follow-up of patients was 12.3 (12.2; 15.7) months.

In the long-term follow-up period, a telephone survey of patients was conducted in order to identify the presence of symptoms associated with the area of surgical exposure and incontinence of gases, liquid and solid intestinal contents in accordance with the Wexner scale [11].

According to the results of a telephone survey, none of the 126 patients of the BTA and LIS groups interviewed by phone (67/88 and 59/88, respectively) complained of symptoms associated with the area of surgery and with the anal incontinence in accordance with the Wexner scale (Fig. 1). All respondents were asked to come for a checkup and examination.

Among the patients of the compared groups, 41 patients (41/67 – the BTA group, 41/59 – the LIS group) showed up for a control examination. Patients underwent anorectal profilometry (functional assessment of the condition of the obturator apparatus of the rectum) on a Solar GI HRAM device (Netherlands). The presence of spasm of the internal anal sphincter was established with an increase in at least one of the following profilometry indicators: mean resting anal pressure (norm – 44.0–60.4 mmHg), maximum resting anal pressure (norm – 89.4–112.2 mmHg) [12]. To assess the functional state of the external anal sphincter, the indicators of mean and maximum squeeze pressure in the anal canal were used.

The above-mentioned patients who showed up for a follow-up examination underwent a physical examination, including an external examination of the perianal region and the anus, a finger examination of the rectum and anoscopy to diagnose a recurrence of chronic anal fissure and postoperative complications.

Statistical analysis was performed using the Statistica 13.3 program (TIBCO Software Inc., USA).

Results

Functional results

Mean resting anal pressure (MRAP)

In the long-term follow-up period (365 days), MRAP was lower in the LIS group ($p = 0.04$), and in patients of the BTA group the studied indicator increased statistically significantly compared to day 60 of the postoperative period ($p = 0.007$) (Fig. 2).

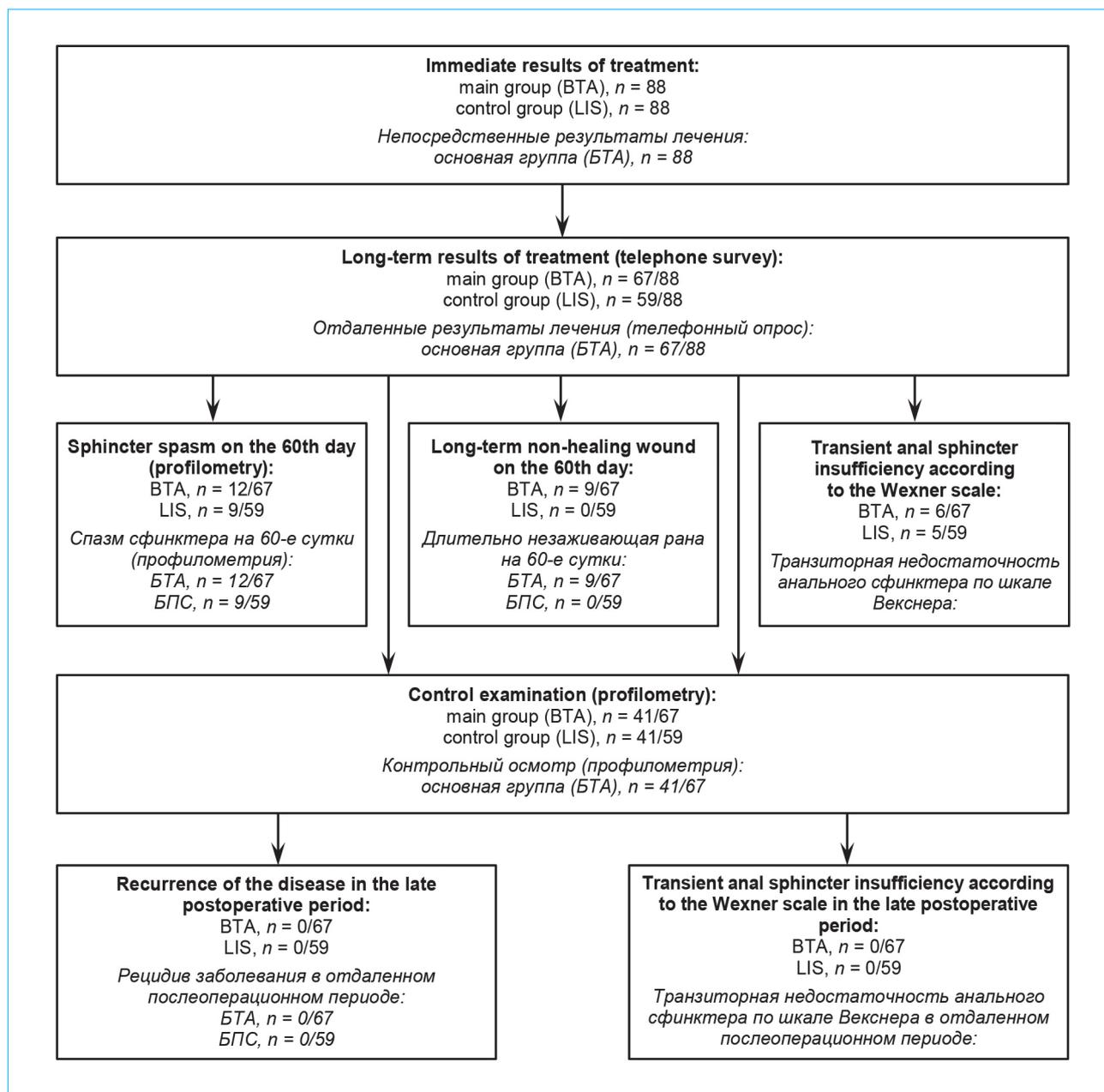


Figure 1. Long-term (12.3 (12.2; 15.7) months) results of treatment of patients in the compared group

Рисунок 1. Отдаленные (12,3 (12,2; 15,7) мес.) результаты лечения пациентов в сравниваемых группах

MRAP values were below the reference figures in 23/41 (56 %) patients of the BTA group on day 60 after the surgery. When assessing the dynamics of changes in the studied indicator on day 365 of follow-up, MRAP returned to reference values in 14/23 (61 %) patients, and in the remaining 9/23 (39 %) it remained reduced.

Among 18/41 (44 %) patients of the LIS group with reduced mean pressure in the anal canal at rest for 60 days, in the long-term follow-up period, only 3/18 (17 %) patients returned to the

standard values, in 1/18 (6 %) it turned out to be slightly higher than normal, and in 14/18 (78 %) it remained reduced.

Functional state of the internal anal sphincter

On day 60 after the surgery, internal anal sphincter spasm persisted in 10/41 (24 %) patients of the BTA group and in 6/41 (15 %) patients of the LIS group ($p = 0.4$) (Table 1). In the long-term postoperative period (365 days), the number of patients with spasm in the botulinum

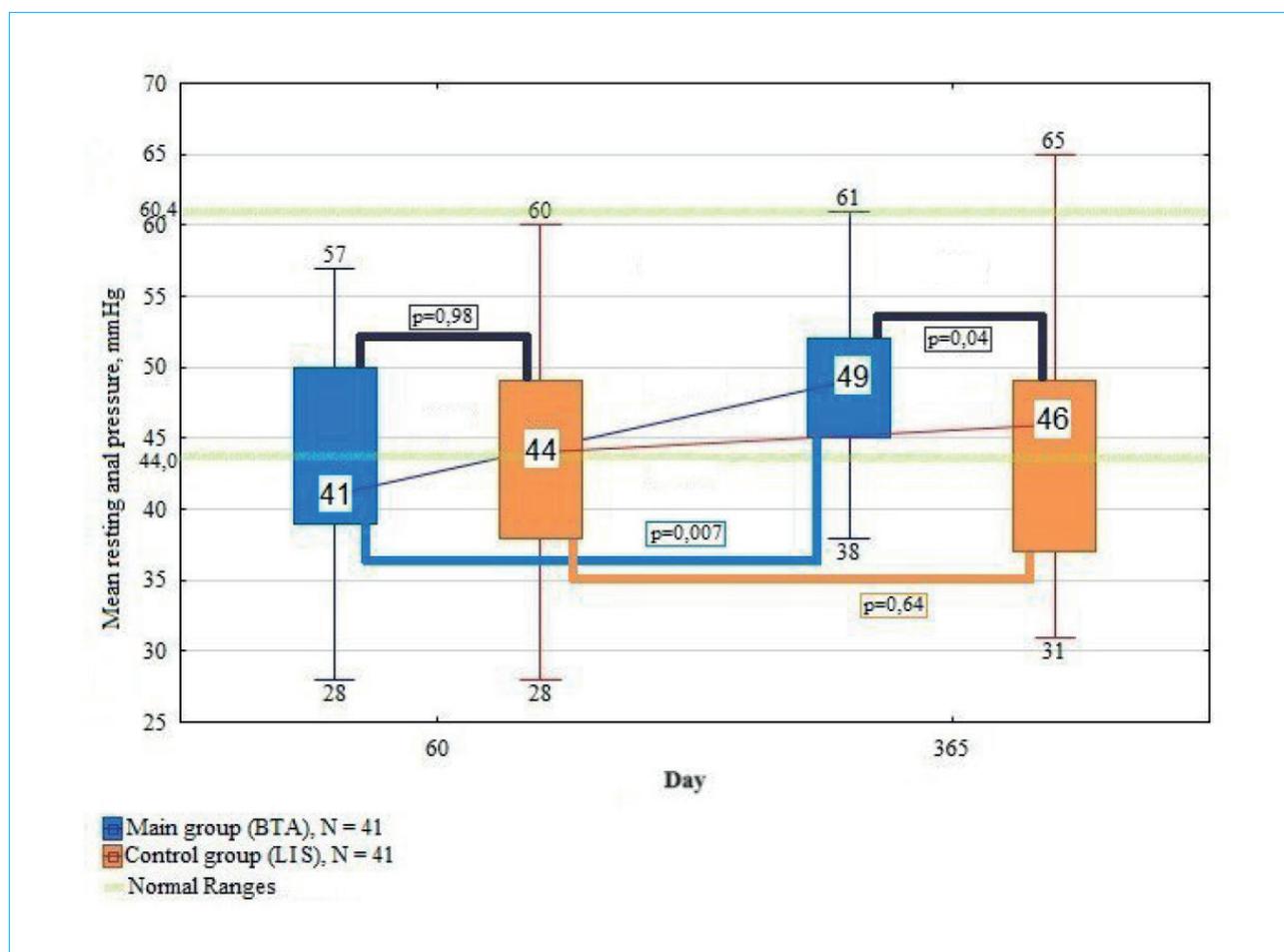


Figure 2. Average pressure in the anal canal at rest on day 60 of observation and in the long-term postoperative period (day 365)

Рисунок 2. Среднее давление в анальном канале в покое на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде (365-е сутки)

toxin group decreased to 9/41 (22 %), and in the sphincterotomy group remained unchanged.

However, according to the assessment of the presence of internal anal sphincter spasm in dynamics, the increased tone was not preserved in the same patients from the compared groups. After injection of neurotoxin in 10/41 (24 %) patients of the BTA group with spasm of the internal anal sphincter on day 60, it was not diagnosed by day 365 in 4/10 (40 %) patients. At the same time, among 31/41 (76 %) patients with the absence of spasm on day 60 after surgical treatment, in 3/31 (10 %) it reappeared in the long-term follow-up period.

A comparable picture of the dynamics of the presence of increased tone of the internal anal sphincter in the long-term postoperative period was also in the sphincterotomy group. After LIS in 6/41 (15 %) patients with internal anal sphincter spasm on day 60 of follow-up, in the long-term postoperative period it was not diagnosed in 4/6

of the observed. Of the 35/41 (85 %) patients who did not have increased sphincter tone on day 60, 4/35 (11 %) patients had it reappear on day 365 of follow-up.

Mean squeeze anal pressure (MSAP)

The compared groups were comparable in terms of the level MSAP in the long-term postoperative period ($p = 0.69$), however, in patients of the BTA group, the level of mean squeeze anal pressure increased in comparison with 60 postoperative days ($p = 0.001$) (Fig. 3).

Among 8/41 (20 %) patients of the BTA group with reduced MSAP on the 60th postoperative day, in 7/8 (88 %) of the observed patients, this indicator returned to reference values on day 365, and only in 1/8 (13 %) it remained below normal.

When assessing mean squeeze anal pressure in the LIS group in 6/41 (15 %) patients who had reduced values of the studied indicator on day 60

Table. Spasm of the internal anal sphincter in patients of the compared groups on day 60 of observation and in the long-term postoperative period (day 365)

Таблица. Спазм внутреннего анального сфинктера у пациентов сравниваемых групп на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде (365-е сутки)

Spasm of the internal anal sphincter Спазм внутреннего анального сфинктера	Day 60 / 60-й день			Day 365 / 365-й день		
	The BTA group Группа БТА n = 41	The LIS group Группа БПС n = 41	p	The BTA group Группа БТА n = 41	The LIS group Группа БПС n = 41	P
Yes / Да	10 (24 %)	6 (15 %)	0.4	9 (22 %)	6 (15 %)	0.57
No / Нет	31 (76 %)	35 (85 %)		32 (78 %)	35 (85 %)	

Note: BTA – botulinum toxin type A; LIS – lateral internal sphincterotomy.

Примечание: БТА – ботулинический токсин типа А; БПС – боковая подкожная сфинктеротомия.

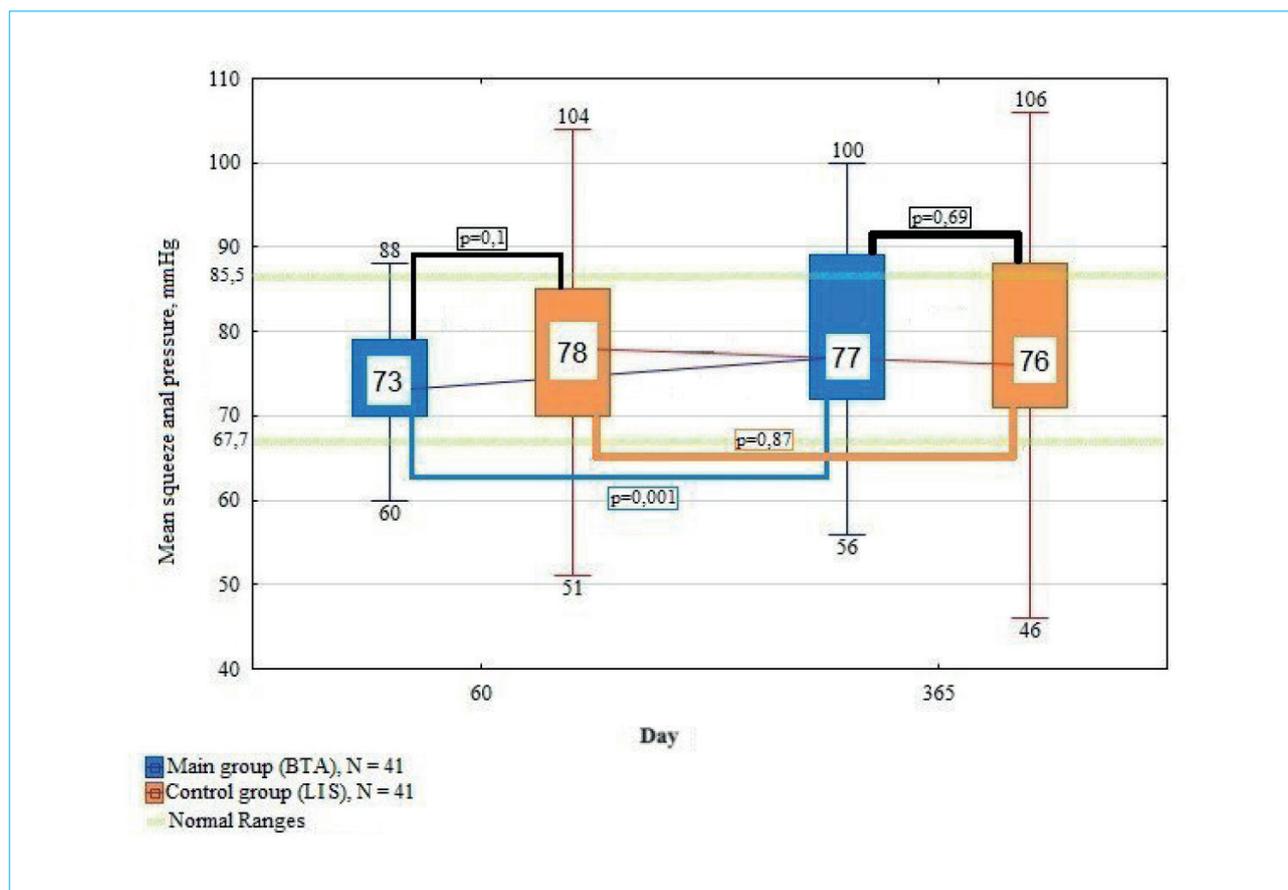


Figure 3. Average pressure in the anal canal during voluntary contraction on day 60 of observation and in the long-term postoperative period from day 60 to day 365 after surgery

Рисунок 3. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 60-й день наблюдения и в отдаленном послеоперационном периоде с 60-х по 365-е сутки после операции

of observation, in the long-term period, only in 1/6 (17 %) patient it returned to reference values, and in 5/6 (83 %) it remained lower norms.

Clinical results

According to an independent subjective assessment of the degree of anal incontinence by the subjects (41/67 patients of the BTA group,

41/59 patients of the LIS group) according to the Cleveland scale, none of the patients had anal incontinence (0 points according to the Wexner scale). Also, these patients showed no signs of relapse of the disease and internal anal sphincter spasm according to the results of physical examination (external examination of the perianal region, finger rectal examination and anoscopy).

Discussion

According to the literature, after injection of botulinum toxin type A into the internal anal sphincter the frequency of transient anal incontinence reaches 19 %, and after lateral internal sphincterotomy — 44 % [8, 13]. According to meta-analyses conducted by R. Nelson et al. and dedicated to evaluating the results of medical and surgical methods of the treatment chronic anal fissure, lateral internal sphincterotomy and other methods of eliminating internal anal sphincter spasm were comparable in frequency of development anal incontinence with a follow-up period of up to three years [14, 15]. Within the framework of the study, by day 365 of follow-up, the above phenomenon did not occur in any of the patients of the compared groups. The data obtained should be interpreted with caution, since they reflect to a greater extent the subjective assessment by patients of the degree of anal incontinence in accordance with the Wexner scale and may be associated with the lack of adequate understanding by patients of the concept of “norm” associated with the presence of severe pain syndrome for a long time before surgical treatment. Also, the absence of anal incontinence after irreversible mechanical action on the muscle fibers of the structures of obturator apparatus of the rectum may also be due to the compensatory capabilities of a particular patient, which does not exclude the risk of their development in more distant follow-up periods. On the other hand, such disparate results in terms of the frequency of development of anal incontinence may indicate the absence of a generally accepted technique for injecting botulinum toxin type A into the internal anal sphincter and performing lateral internal sphincterotomy, as well as the absence of objective control over the performance of surgical manipulations [4, 9, 12].

In the framework of previous studies, the relationship between the effectiveness of the treatment and the achievement of reference values anorectal profilometry was not evaluated, and the functional assessment of the presence of internal anal sphincter spasm was carried out using devices from various manufacturers, which causes a high heterogeneity of normative indicators [1, 5].

The heterogeneous functional results of treatment obtained by us, characterizing the function of the external and internal sphincters, were not accompanied by clinical manifestations of anal incontinence and the development of relapse of the disease in patients in compared groups. At the same time, in patients of the botulinum toxin group in the long-term postoperative period, a statistically significant increase in the level of mean

squeeze anal pressure was revealed with volitional contraction and to a lesser extent changes in indicators at rest than in patients of the sphincterotomy group, which confirms the temporary and reversible effect of neurotoxin in comparison with mechanical violation of the integrity of internal anal sphincter after lateral internal sphincterotomy.

The compared methods of treatment of chronic anal fissure are primarily aimed at eliminating spasm of the internal anal sphincter as the leading link in the pathogenesis of chronic anal fissure [1, 3, 16–18]. In the long-term postoperative period, there was a decrease in the number of patients with an internal anal sphincter spasm in the botulinum toxin group from 24 to 22 % and no changes in the frequency of its occurrence in the sphincterotomy group. At the same time, in the category of patients of the compared groups with increased tone internal anal sphincter persisting and reappearing in the long-term follow-up period, no signs of recurrence of chronic anal fissure were diagnosed during the follow-up period of 12.3 (12.2; 15.7) months. However, according to the results of our earlier metaanalysis, the recurrence of chronic anal fissure after BTA is 6 times higher than after LIS in the period of follow-up from 4.5 to 60 months [8]. Thus, in patients of the compared groups with an internal anal sphincter spasm, the occurrence of a relapse of the disease during traumatization of the anoderm in a more delayed follow-up period is not excluded due to ischemic phenomena occurring against the background of a persistent increased tone of smooth muscles.

The functional and clinical results of the treatment obtained by us cast doubt on exclusivity of the increased tone of the internal anal sphincter as a main link in the pathogenesis of chronic anal fissure in some patients, and indicates the presence of other factors in combination with which the course of the disease is determined. In the pathogenesis of anal fissure at various stages of its development, violations of reflex relaxation of external anal sphincter during defecation, infectious agents leading to the formation microabscesses and later ulcers in the anoderm area, fibrous changes in the internal anal sphincter leading to loss of its elasticity and permanent ruptures during the act of defecation can play a role [2, 7, 19, 20].

Conclusion

Medical relaxation of the internal anal sphincter with botulinum toxin type A at a dosage of 40 units in combination with fissure excision is an effective, minimally invasive and easily reproducible method in patients with chronic anal fissure,

and the reversible effect of botulinum toxin type A on the muscular structures of the obturator apparatus of the rectum significantly reduces the risk of postoperative anal incontinence. Injection of neurotoxin at a dosage of 40 units can serve as

an alternative to lateral internal sphincterotomy as a method of eliminating the increased tone of the internal anal sphincter and be used in a day hospital or a one-day hospital.

References / Литература

1. Агапов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., Башанкаев Б.Н., Бирюков О.М., Благодарный Л.А. и др. Анальная трещина. *Колопроктология*. 2021;20(4):10–21. [Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I., Bashankaev B.N., Biryukov O.M., Blagodarnyj L.A., et al. Anal fissure. *Koloproktologia*. 2021;20(4):10–21. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21
2. Mapel D.W., Schum M., Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:129. DOI: 10.1186/1471-230X-14-129
3. Благодарный Л.А., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. Парорез анальных трещин. *Колопроктология*. 2007;1(19):38–41. [Blagodarnyj L.A., Poletov N.N., Zharkov E.E. Pathogenesis of anal fissures. *Koloproktologia*. 2007;1(19):38–41. (In Russ.)].
4. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Орлова Л.П., Подмаренкова Л.Ф., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. и др. Анальное недержание у больных, перенесших иссечение анальной трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. *Колопроктология*. 2008;3(25):18–24. [Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Orlova L.P., Podmarenkova L.F., Poletov N.N., Zharkov E.E., et al. Anal incontinence in patients who have undergone excision of the anal fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Koloproktologia*. 2008;3(25):18–24. (In Russ.)].
5. Stewart D.B. Sr, Gaertner W., Glasgow S., Migaly J., Feingold D., Steele S.R. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Disease Colon Rectum*. 2017;60(1):7–14. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000735
6. Notaras M.J. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure – a new technique. *Proc R Soc Med*. 1969;62(7):713.
7. Ram E., Alper D., Stein G.Y., Brammik Z., Dreznik Z. Internal anal sphincter function following lateral internal sphincterotomy for anal fissure: A long-term manometric study. *Ann Surg*. 2005;242(2):208–11. DOI: 10.1097/01.sla.0000171036.39886.fa
8. Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И., Нагудов М.А., Жарков Е.Е. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ). *Колопроктология*. 2020;19(2):113–28. [Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., Nagudov M.A., Zharkov E.E. Botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy for chronic anal fissure with the sphincter. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020;19(2):113–28. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128
9. Хрюкин Р.Ю., Жарков Е.Е., Голоктионов Н.А., Нехрикова С.В., Медведев В.Ю., Сложеникин С.В. и др. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046). *Колопроктология*. 2022;21(1):60–
70. [Khryukin R.Y., Zharkov E.E., Goloktionov N.A., Nekhrikova S.V., Medvedev V.Y., Slozhenikin S.V., et al. Treatment of chronic anal fissure botulinum toxin type A 40 U in comparison with lateral subcutaneous sphincterotomy (NCT03855046). *Koloproktologia*. 2022;21(1):60–70. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-60-70
10. Goloktionov N.A., Kashnikov V.N., Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Khryukin R.Y., Kostarev I.V., et al. Comparison of different doses botulinum toxin type A efficacy in chronic anal fissure treatment. *Ser J Exp Clin Res*. 2022;23(1):13–28. DOI: 10.2478/sjccr-2022-0006
11. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Disease Colon Rectum*. 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307
12. Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В., Белюсова С.В., Аleshin Д.В., Вязьмин Д.О. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология*. 2015;3(53):4–9. [Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Aleshin D.V., Vyaz'min D.O. Normative indicators of pressure in the anal canal with non-perfusion manometry. *Koloproktologia*. 2015;3(53):4–9. (In Russ.)].
13. Ebinger S.M., Hardt J., Warschkow R., Schmied B.M., Herold A., Post S., et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures – a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017;52(6):663–76. DOI: 10.1007/s00535-017-1335-0
14. Nelson R.L., Thomas K., Morgan J., Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):CD003431. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub3
15. Nelson R.L., Chattopadhyay A., Brooks W., Platt I., Pava T., Earl S. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(11):CD002199. DOI: 10.1002/14651858.CD002199.pub4
16. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):422–31. DOI: 10.1007/s10350-003-0079-5
17. Shelygin Y.A., Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Y., Khryukin R.Y., Zharkov E.E., et al. Follow up results of combination treatment of chronic anal fissure. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(2):244–9. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP2.040
18. Xynos E., Tzortzinis A., Chrysos E., Tzovaras G., Vassilakis J.S. Anal manometry in patients with fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Int J Colorectal Dis*. 1993;8(3):125–8. DOI: 10.1007/BF00341183
19. van Meegdenburg M.M., Trzpis M., Heineman E., Broens P.M. Increased anal basal pressure in chronic anal fissures may be caused by overreaction of the anal-external sphincter continence reflex. *Med Hypotheses*. 2016;94:25–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.06.005
20. Shaoming C., Qinghuan Y. A new theory on the cause of anal fissure impaction. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*. 2020;40(4):321–5. DOI: 10.1016/j.jcol.2020.06.006

Information about the authors

Sergey I. Achkasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Roman Yu. Khryukin* — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: hrukinroman@gmail.com, info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-1782>

Evgeny E. Zharkov — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: zee@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

Aleksey A. Ponomarenko — Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: dr.ponomarenkoaa@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: fov@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Nikolay I. Klopkov — Clinical Resident, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3103-5672>

Zarina Z. Kamaeva — Postgraduate Student, Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: info@gnck.ru;
123995, Moscow, Barricade str., 2/1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3075-3110>

Сведения об авторах

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Хрюкин Роман Юрьевич* — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hrukinroman@gmail.com, info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-1782>

Жарков Евгений Евгеньевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zee@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

Пономаренко Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.ponomarenkoaa@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: fov@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Клопков Николай Иванович — клинический ординатор отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nikolay.klopkov@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3103-5672>

Камаева Зарина Загитовна — аспирант кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: info@gnck.ru;
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3075-3110>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ekaterina Yu. Lebedeva — Clinical Resident at the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3590-112X>

Karina I. Sagidova — Postgraduate Student, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-9103>

Лебедева Екатерина Юрьевна — клинический ординатор отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3590-112X>

Сагидова Карина Ибаковна — аспирант отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-9103>

Submitted: 27.02.2023 Accepted: 29.04.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 27.02.2023 Принята: 29.04.2023 Опубликовано: 30.10.2023



Киотское международное согласительное совещание, посвященное анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода

А.А. Шептулин^{1,*}, Ю.С. Работягова²

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

² Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель: представить основные положения Киотского международного согласительного совещания, посвященного анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода.

Основные положения. Экспертами были рассмотрены и приняты 28 положений, касающихся: 1) определения пищеводно-желудочного перехода (ПЖП); 2) определения зоны ПЖП, охватывающей участок, расположенный на 1 см проксимально и 1 см дистально по отношению к ПЖП; 3) оценки химических и бактериальных (*Helicobacter pylori*) факторов, ведущих к развитию воспаления, метаплазии и неоплазии слизистой оболочки зоны ПЖП; и 4) нового определения пищевода Баррета.

Заключение. Принятые Киотским международным согласительным совещанием новые определения ПЖП, зоны ПЖП и пищевода Баррета будут использоваться при проведении последующих исследований, что будет способствовать улучшению результатов лечения заболеваний данной области.

Ключевые слова: желудочно-пищеводный переход, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Киотское международное согласительное совещание, посвященное анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-98-104>

Kyoto International Consensus Report on Anatomy, Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastroesophageal Junction

Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}, Yulia S. Rabotyagova²

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

² Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to present the main statements of Kyoto International Consensus report on anatomy, pathophysiology, and clinical significance of the gastroesophageal junction.

Key points. The experts reviewed and adopted 28 statements concerning (1) the definition of the gastroesophageal junction (GEJ); (2) the definition of the GEJ zone, covering the area located 1 cm proximal and 1 cm distal in relation to gastroesophageal junction; (3) the assessment of chemical and bacterial (*Helicobacter pylori*) factors leading to the development of inflammation, metaplasia and neoplasia of the mucosa of the GEJ; and (4) a new definition of Barrett's esophagus.

Conclusion. The new definitions of GEJ, GEJ zone and Barrett's esophagus adopted by the International Consensus will be used in subsequent studies, which will contribute to improving the results of treatment of diseases of this area.

Keywords: gastroesophageal junction, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, *Helicobacter pylori*

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Kyoto International Consensus Report on Anatomy, Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastroesophageal Junction. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-98-104>

В 2022 г. в журнале «Gut» были опубликованы материалы Киотского международного консультативного совещания, посвященного анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода [1]. Необходимость проведения такого совещания была продиктована наличием разных подходов к определению пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), зоны ПЖП, а также пищевода Баррета (ПБ).

В голосовании приняли участие 37 экспертов. Положение считалось принятым, если уровень одобрения — «полное» или «с незначительными ограничениями» — в сумме составлял более 80 %. Кроме того, при голосовании использовались такие варианты ответов, как «одобрение со значительными ограничениями» и «полностью не согласен». Степень доказательности расценивалась как «высокая», «умеренная», «низкая» и «очень низкая»; сила рекомендации определялась как «значительная», «незначительная» и могла полностью отсутствовать. Вначале формулировался клинический вопрос (КВ), после которого следовало Положение, содержащее ответ на него.

КВ 1. *Каким будет концептуальное определение ПБ?*

Положение 1. *ПБ представляет собой состояние, при котором многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода замещается эпителием кишечного типа, что предрасполагает к развитию неоплазии слизистой оболочки (уровень одобрения: полное — 97 %, с незначительными ограничениями — 3 %; степень доказательности: высокая — 72 %, умеренная — 28 %, сила рекомендации: значительная — 90 %, незначительная — 10 %).*

В комментарии к данному положению эксперты подчеркнули, что новое определение ПБ не предусматривает необходимости наличия определенной протяженности участка кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (> 1 см). В то же время они не рекомендуют динамическое эндоскопическое наблюдение за пациентами с ультракоротким сегментом ПБ (< 1 см), учитывая очень низкий риск развития у них аденокарциномы пищевода.

КВ 2. *Какой из двух признаков — дистальный конец палисадных сосудов пищевода или проксимальный конец желудочных складок (ПКЖС) — служит более предпочтительным анатомическим ориентиром ПЖП?*

Положение 2. *Для определения анатомической локализации ПЖП дистальный конец палисадных сосудов пищевода является более предпочтительным ориентиром, чем ПКЖС (уровень одобрения: полное — 71 %; с незначительными ограничениями — 11 %, со значительными ограничениями — 14 %, полностью не согласен — 4 %; степень доказательности: высокая — 36 %, умеренная — 39 %, низкая — 4 %, очень низкая — 2 %; сила рекомендации: значительная — 57 %, незначительная — 36 %, отсутствует — 7 %).*

В комментарии отмечается, что дистальный конец палисадных сосудов пищевода сохраняет свое значение для определения ПЖП даже при развитии в пищеводе кишечной метаплазии эпителия, а также при возникновении атрофии и кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

КВ 3. *Какой из двух признаков — дистальный конец палисадных сосудов пищевода или ПКЖС — служит более приемлемым клиническим ориентиром ПЖП?*

Положение 3. *Если дистальный конец палисадных сосудов пищевода четко идентифицируется, он должен быть использован для распознавания ПЖП. Если палисадные сосуды пищевода не идентифицируются, для определения ПЖП необходимо использовать ПКЖС (уровень одобрения: полное — 78 %, с незначительными ограничениями — 11 %, со значительными ограничениями — 11 %; степень доказательности: высокая — 57 %, умеренная — 29 %, низкая — 14 %; сила рекомендации: значительная — 68 %, незначительная — 32 %).*

В комментарии указывается, что при воспалении слизистой оболочки дистального отдела пищевода трудно бывает идентифицировать палисадные сосуды пищевода. В таких случаях в качестве суррогатного ориентира в нахождении ПЖП может применяться ПКЖС.

КВ 4. *Какой эндоскопический метод является наиболее предпочтительным для идентификации дистального конца палисадных сосудов пищевода?*

Положение 4. *Изображение в естественном освещении с применением или без применения эндоскопии высокого разрешения как в прямом режиме, так и в режиме ретрофлексии с инсуффляцией воздухом служит наиболее приемлемым методом идентификации дистального конца палисадных сосудов пищевода (уровень одобрения: полное — 71 %, с незначительными ограничениями — 29 %; степень доказательности: высокая — 57 %, умеренная — 36 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 79 %, незначительная — 21 %).*

КВ 5. *Какой эндоскопический метод является наиболее предпочтительным для идентификации ПКЖС?*

Положение 5. *Для точной идентификации ПКЖС при эндоскопическом исследовании необходимо надлежащим образом контролировать инсуффляцию воздуха, поскольку чрезмерная или недостаточная инсуффляция изменяет положение и форму ПКЖС (уровень одобрения: полное — 89 %, с незначительными ограничениями — 11 %; степень доказательности: высокая — 78 %, умеренная — 18 %, низкая — 4 %; сила рекомендации: значительная — 93 %, незначительная — 7 %).*

КВ 6. *Может ли эндоскопия высокого разрешения повысить визуализацию палисадных сосудов пищевода?*

Положение 6. Эндоскопия высокого разрешения может повысить визуализацию папиллярных сосудов пищевода (уровень одобрения: полное — 72 %, с незначительными ограничениями — 21 %, со значительными ограничениями — 7 %; степень доказательности: высокая — 21 %, умеренная — 57 %, низкая — 18 %, очень низкая — 4 %; сила рекомендации: значительная — 39 %, незначительная — 61 %).

Комментарии к Положениям 4–6. Экспертами подчеркивается, что при наличии рефлюкс-эзофагита или ПБ эндоскопическая идентификация папиллярных сосудов пищевода может быть затруднена из-за воспалительных или диспластических изменений слизистой оболочки. Недостаточная инсuffляция воздуха также может затруднять их визуализацию. По этой причине с целью определения ПЖП может широко применяться ПКЖС.

КВ 7. Где у полностью развившегося плода локализуется переход многослойного плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий?

Положение 7. У полностью развившегося плода переход многослойного плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий располагается в терминальном участке пищевода. Не существует врожденной метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода (уровень одобрения: полное — 75 %, с незначительными ограничениями — 21 %, со значительными ограничениями — 4 %; степень доказательности: высокая — 47 %, умеренная — 39 %, низкая — 14 %; сила рекомендации: значительная — 68 %, незначительная — 32 %).

В комментарии говорится о том, что пищевод у плода выстлан вначале тубулярным эпителием, затем появляются клетки мерцательного эпителия. К концу беременности они исчезают, превращаясь в многослойный плоский эпителий.

КВ 8. Существует ли слизистая оболочка кардиального типа у плодов и детей раннего возраста?

Положение 8. У плодов и детей раннего возраста слизистая оболочка кардиального типа существует, однако ее протяженность является минимальной (уровень одобрения: полное — 82 %, с незначительными ограничениями — 18 %; степень доказательности: высокая — 43 %, умеренная — 50 %, низкая — 5 %, очень низкая — 2 %; сила рекомендации: значительная — 50 %, незначительная — 50 %).

КВ 9. Каково определение слизистой оболочки кардиального типа и какие ее гистологические особенности?

Положение 9. Слизистая оболочка кардиального типа гистологически определяется как слизистая оболочка, состоящая из фовеолярного эпителия и содержащая только слизистые железы при отсутствии париетальных клеток (уровень одобрения: полное — 61 %, с незначительными ограничениями — 39 %; степень

доказательности: высокая — 48 %, умеренная — 45 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 55 %, незначительная — 45 %).

Комментарии к Положениям 8–9. Эксперты отметили, что существуют противоречивые взгляды на то, является ли слизистая оболочка кардиального типа нормальным исходным компонентом или же результатом произошедшей метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода. Эксперты согласились, что истинная слизистая оболочка кардиального типа существует у плодов, новорожденных и детей раннего возраста как исходный собственный структурный компонент, но ее протяженность не превышает 1 мм. Что же касается взрослых, то протяженность слизистой оболочки кардиального типа у них значительно превышает таковую у новорожденных и детей раннего возраста, и такая значительная протяженность слизистой оболочки кардиального типа может быть обусловлена метапластическими изменениями либо прилегающего многослойного плоского эпителия пищевода, либо эпителия слизистой оболочки желудка.

КВ 10. В каком направлении увеличивается протяженность слизистой оболочки кардиального типа?

Положение 10. Вследствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) протяженность слизистой оболочки кардиального типа распространяется в проксимальном направлении (уровень одобрения: полное — 71 %, с незначительными ограничениями — 29 %; степень доказательности: высокая — 68 %, умеренная — 32 %; сила рекомендации: значительная — 82 %, незначительная — 18 %).

КВ 11. Какова роль грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в увеличении протяженности слизистой оболочки кардиального типа?

Положение 11. У пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы слизистая оболочка кардиального типа распространяется в проксимальном направлении вследствие рефлюкса (уровень одобрения: полное — 71 %, с незначительными ограничениями — 29 %; степень доказательности: высокая — 68 %, умеренная — 32 %; сила рекомендации: значительная — 79 %, незначительная — 21 %).

Комментарии к Положениям 10–11. Эксперты отметили, что наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы предрасполагает к гастроэзофагеальному рефлюксу и способствует распространению протяженности слизистой оболочки кардиального типа в проксимальном направлении вследствие цилиндрической метаплазии наиболее дистальных участков слизистой оболочки пищевода.

КВ 12. Какова роль импедансометрии и мониторинга рН в оценке патофизиологических механизмов изменений слизистой оболочки ПЖП?

Положение 12. Доступные в настоящее время импедансометрия и мониторинг рН играют ограниченную роль в исследовании

патофизиологических механизмов изменений слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода (уровень одобрения: полное — 66 %, с незначительными ограничениями — 31 %, со значительными ограничениями — 3 %; степень доказательности: высокая — 38 %, умеренная — 55 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 55 %, незначительная — 45 %).

В своем комментарии эксперты отметили, что мониторинг рН в просвете пищевода может оказаться полезным для оценки патофизиологических механизмов изменений слизистой оболочки ПЖП. Предполагается, что не только кислая (рН < 4), но и слабокислая среда (рН > 4) нарушает проницаемость слизистой оболочки ПЖП. При повышении проницаемости слизистой оболочки показатели импедансометрии снижаются, что позволяет использовать этот метод для оценки целостности слизистой оболочки пищевода.

КВ 13. Какова роль манометрии высокого разрешения и планиметрии функциональным зондом для визуализации просвета (EndoFlip) в оценке патофизиологических механизмов нарушений ПЖП?

Положение 13. Манометрия высокого разрешения позволяет оценить моторику ПЖП, тогда как планиметрия функциональным зондом для визуализации просвета дает возможность оценить растяжимость ПЖП (уровень одобрения: полное — 86 %, с незначительными ограничениями — 14 %; степень доказательности: высокая — 69 %, умеренная — 24 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 62 %, незначительная — 38 %).

В комментарии указывается на целесообразность применения манометрии высокого разрешения для оценки патофизиологических механизмов нарушений моторики пищевода. Планиметрия функциональным зондом для визуализации просвета, недавно введенная в клиническую практику, позволяет получить в режиме реального времени трехмерное изображение растяжимости просвета, а также выявить функциональные и анатомические изменения ПЖП.

КВ 14. Как мы можем определить зону ПЖП, чтобы верифицировать его изменения?

Положение 14. Зона ПЖП может быть определена эндоскопически как переходный сегмент протяженностью 1 см по обе стороны ПЖП (уровень одобрения: полное — 69 %, с незначительными ограничениями — 17 %, со значительными ограничениями — 7 %, полностью не согласен — 7 %; степень доказательности: высокая — 21 %, умеренная — 45 %, низкая — 24 %, очень низкая — 10 %; сила рекомендации: значительная — 45 %, незначительная — 48 %, отсутствует — 7 %).

В комментарии отмечается, что метапластические изменения многослойного плоского эпителия, локализующиеся на расстоянии более 1 см

от ПЖП, могут быть расценены как ПБ, что подтверждено несколькими согласительными совещаниями. При этом участок слизистой оболочки кардиального типа, расположенный в пределах 1 см от ПЖП, не получил в них своего обозначения. В настоящем согласительном совещании эксперты пришли к общему заключению, что участки слизистой оболочки кардиального типа любой протяженности, расположенные проксимально по отношению к ПЖП, должны рассматриваться как ПБ. При этом участки размерами менее 1 см включаются в зону ПЖП и именуется «ультракоротким сегментом ПБ».

КВ 15. Каковы основные причины развития воспаления в зоне ПЖП?

Положение 15. Основными причинами воспаления в зоне ПЖП служат инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и гастроэзофагеальный рефлюкс (уровень одобрения: полное — 90 %, с незначительными ограничениями — 3 %, со значительными ограничениями — 7 %; степень доказательности: высокая — 80 %, умеренная — 17 %, низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 83 %, незначительная — 17 %).

В комментарии к данному положению отмечается, что инфекция *H. pylori* вызывает воспаление слизистой оболочки любого отдела желудка, в том числе и в области кардии. Однако воспаление здесь может возникать и без участия *H. pylori*, вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, в том числе и рефлюкса желчи, способного привести к развитию кишечной метаплазии. Другие микроорганизмы, находящиеся в просвете пищевода (в частности, грамотрицательные бактерии), также могут способствовать возникновению рефлюкс-эзофагита и ПБ.

КВ 16. Каков механизм возникновения двойной мышечной пластинки слизистой оболочки пищевода и каково ее клиническое значение?

Положение 16. Двойная мышечная пластинка слизистой оболочки пищевода образуется, скорее всего, в результате воспаления и является определенной стадией патологического процесса, требующей клинической оценки (уровень одобрения: полное — 73 %, с незначительными ограничениями — 21 %, полностью не согласен — 3 %; степень доказательности: высокая — 63 %, умеренная — 34 %, низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 72 %, незначительная — 28 %).

В комментарии указывается, что двойная мышечная пластинка слизистой оболочки пищевода служит одной из наиболее часто встречающихся особенностей, характерных для ПБ. Она может также встречаться при рефлюкс-эзофагите, в начальной стадии плоскоклеточного рака, но занимает при этом очень небольшую площадь.

КВ 17. Может ли метаплазированная слизистая оболочка пищевода кардиального типа прогрессировать в направлении кишечной метаплазии?

Положение 17. *Метаплазированная слизистая оболочка пищевода кардиального типа содержит молекулярные признаки кишечной дифференциации и может рассматриваться как предвестник кишечной метаплазии (уровень одобрения: полное — 71 %, с незначительными ограничениями — 25 %, со значительными ограничениями — 4 %; степень доказательности: высокая — 64 %, умеренная — 29 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 71 %, незначительная — 25 %, отсутствует — 4 %).*

Как говорится в комментарии, в настоящее время эксперты полагают, что со временем на фоне текущего воспаления цилиндрическая метаплазия слизистой оболочки пищевода подвергается дополнительному перепрограммированию, результатом которого в конце концов оказывается развитие кишечной метаплазии.

КВ 18. *Какая метаплазия слизистой оболочки встречается чаще в зоне ПЖП: кардиального типа или кишечная?*

Положение 18. *В зоне ПЖП чаще встречается метаплазия слизистой оболочки кардиального типа (уровень одобрения: полное — 79 %, с незначительными ограничениями — 21 %; степень доказательности: высокая — 68 %, умеренная — 32 %; сила рекомендации: значительная — 71 %, незначительная — 29 %).*

В комментарии отмечается, что увеличение частоты кишечной метаплазии по мере повышения возраста пациентов свидетельствует о том, что в зоне ПЖП метаплазия кардиального типа предшествует развитию кишечной метаплазии.

КВ 19. *Какие факторы ассоциированы с развитием кишечной метаплазии в зоне ПЖП?*

Положение 19. *С развитием кишечной метаплазии в зоне ПЖП ассоциированы такие факторы, как соляная кислота, пепсин, желчь, нитроглативный стресс, инфекция *H. pylori* (уровень одобрения: полное — 72 %, с незначительными ограничениями — 21 %, со значительными ограничениями — 7 %; степень доказательности: высокая — 47 %, умеренная — 39 %, низкая — 14 %; сила рекомендации: значительная — 50 %, незначительная — 50 %).*

В комментарии было подчеркнuto, что ассоциация смешанного (кислотного и желчного) гастроэзофагеального рефлюкса с ПБ, имеющим протяженность кишечной метаплазии более 1 см, считается в настоящее время хорошо доказанной. Активные формы азотистых соединений, находящиеся в зоне ПЖП, также могут быть вовлечены в развитие ПБ. У пациентов с инфекцией *H. pylori*, у которых отсутствует гастроэзофагеальный рефлюкс, хроническое воспаление, вызванное этими бактериями, становится основной причиной развития кишечной метаплазии в зоне ПЖП.

КВ 20. *Имеются ли в нашем арсенале оправдавшие себя молекулярные маркеры, способные предсказать прогрессирование метаплазии*

слизистой оболочки пищевода кардиального типа в направлении кишечной метаплазии?

Положение 20. *Хотя с этой целью были предложены несколько маркеров, в настоящее время нет надежного маркера, готового для клинического применения (уровень одобрения: полное — 76 %, с незначительными ограничениями — 24 %; степень доказательности: высокая — 38 %, умеренная — 62 %; сила рекомендации: значительная — 52 %, незначительная — 48 %).*

В комментарии указывается, что, несмотря на многочисленные гипотезы, молекулярные механизмы развития метаплазии слизистой оболочки ПЖП остаются невыясненными. Хотя предложен ряд маркеров для определения метаплазии слизистой оболочки ПЖП (повышенная экспрессия CDX2, ErCam и виллина), их диагностическое значение в дифференцировании ПБ и чисто цилиндрической метаплазии зоны ПЖП требует дальнейших исследований.

КВ 21. *Предрасполагает ли метаплазия слизистой оболочки кардиального типа при отсутствии кишечной метаплазии слизистой оболочки в зоне ПЖП к развитию аденокарциномы пищевода?*

Положение 21. *При метаплазии слизистой оболочки кардиального типа при отсутствии кишечной метаплазии в зоне ПЖП, по-видимому, существует риск развития злокачественных изменений (уровень одобрения: полное — 49 %, с незначительными ограничениями — 45 %, со значительными ограничениями — 3 %, полностью не согласен — 3 %; степень доказательности: высокая — 17 %, умеренная — 59 %, низкая — 21 %, очень низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 31 %, незначительная — 66 %, отсутствует — 3 %).*

В комментарии отмечается, что принятые в США критерии свидетельствуют о том, что метаплазия цилиндрического эпителия с наличием бокаловидных клеток служит предвестником развития дисплазии и рака. Но и при метаплазии слизистой оболочки кардиального типа выявлены молекулярные нарушения, способствующие прогрессированию неопластических изменений. Таким образом, метаплазия слизистой оболочки кардиального типа при отсутствии кишечной метаплазии считается состоянием, предрасполагающим к неопластической трансформации.

КВ 22. *Может ли эндоскопия высокого разрешения сделать диагностику кишечной метаплазии в зоне ПЖП более точной?*

Положение 22. *Эндоскопия высокого разрешения с увеличением или без него может улучшить распознавание кишечной метаплазии в зоне ПЖП (уровень одобрения: полное — 83 %, с незначительными ограничениями — 17 %; степень доказательности: высокая — 37 %, умеренная — 60 %, низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 53 %, незначительная — 47 %).*

В комментарии делается заключение о том, что магнификационная хромоэндоскопия (с метиленовым синим, индигокармином и уксусной кислотой), а также узкоспектральная эндоскопия с увеличением или визуализация с усилением связанных цветов повышают точность обнаружения кишечной метаплазии слизистой оболочки в зоне ПЖП.

КВ 23. Как должна называться аденокарцинома, возникшая в зоне ПЖП?

Положение 23. Мы предлагаем называть ее «аденокарциномой зоны ПЖП» (уровень одобрения: полное — 90 %, с незначительными ограничениями — 10 %; степень доказательности: высокая — 44 %, умеренная — 43 %, низкая — 10 %, очень низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 67 %, незначительная — 33 %).

КВ 24. Какое определение можно дать аденокарциноме зоны ПЖП?

Положение 24. Аденокарцинома зоны ПЖП является аденокарциномой, эпицентр которой расположен в пределах 10 мм с каждой стороны ПЖП (уровень одобрения: полное — 93 %, с незначительными ограничениями — 7 %; степень доказательности: высокая — 47 %, умеренная — 50 %, низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 70 %, незначительная — 30 %).

Комментарий к Положениям 23–24. Было подчеркнуто, что новое название «аденокарцинома зоны ПЖП» отличается от существовавших до сих пор терминов «кардиальный рак желудка» и «рак кардии желудка». Но этот термин будет по-прежнему включать в себя аденокарциномы различного происхождения: исходящие из ультракороткого сегмента ПБ, подслизистых желез пищевода, метаплазированного эпителия кардии. Аденокарциномы, локализующиеся в проксимальной части зоны ПЖП, должны быть в будущем унифицированы как аденокарциномы пищевода, возникающие из метаплазированного эпителия кишечного типа.

КВ 25. Какие существуют этиологические факторы аденокарциномы зоны ПЖП?

Положение 25. Существуют два основных этиологических фактора аденокарциномы зоны ПЖП: первый из них связан с ГЭРБ, второй — с инфекцией *H. pylori* (уровень одобрения: полное — 100 %; степень доказательности: высокая — 97 %, умеренная — 3 %; сила рекомендации: значительная — 100 %).

КВ 26. Должны ли раковые опухоли, возникающие в зоне ПЖП, классифицироваться отдельно от раковых опухолей, возникающих в других отделах желудка?

Положение 26. Рак, развивающийся в зоне ПЖП, имеет смешанную этиологию и должен классифицироваться отдельно от раковых опухолей, возникающих в других отделах желудка, которые большей частью развиваются в результате инфекции *H. pylori* (уровень одобрения: полное

— 90 %, с незначительными ограничениями — 7 %, со значительными ограничениями — 3 %; степень доказательности: высокая — 53 %, умеренная — 40 %, низкая — 7 %; сила рекомендации: значительная — 80 %, незначительная — 20 %).

Комментарий к Положениям 25–26. Аденокарциномы, возникающие в зоне ПЖП, в зависимости от этиологии можно разделить на три подгруппы: первая характеризуется высокой секрецией соляной кислоты, сопровождающейся ее рефлюксом при отсутствии инфекции *H. pylori*; вторая отличается высокой секрецией соляной кислоты, наличием рефлюкса и слабой атрофией слизистой оболочки антрального отдела, обусловленной *H. pylori*; третья характеризуется низкой секрецией соляной кислоты, отсутствием рефлюкса и диффузной атрофией слизистой оболочки желудка, связанной с инфекцией *H. pylori*.

КВ 27. Какие нарушения на молекулярном уровне ведут к возникновению неопластических изменений в зоне ПЖП?

Положение 27. При неопластических изменениях в зоне ПЖП описаны многие генетические и эпигенетические изменения, однако их точные механизмы остаются невыясненными (уровень одобрения: полное — 93 %, одобрение с незначительными ограничениями — 7 %; степень доказательности: высокая — 62 %, умеренная — 38 %; сила рекомендации: значительная — 69 %, незначительная — 31 %).

В комментарии было высказано предположение, что изменения на молекулярном уровне (прежде всего генетические) при аденокарциноме в зоне ПЖП будут сходными с таковыми при аденокарциноме пищевода, но причинные механизмы, участвующие во взаимоотношениях между генетическими нарушениями и прогрессированием неопластических изменений, с учетом тщательной оценки локализации опухоли требуют дальнейшего изучения. Кроме того, будущие исследования генетических нарушений при аденокарциноме в зоне ПЖП должны принимать во внимание такой важный этиологический фактор, как инфекция *H. pylori*.

КВ 28. Может ли эндоскопия высокого разрешения улучшить диагностику ранней стадии аденокарциномы, возникающей в зоне ПЖП?

Положение 28. Эндоскопия высокого разрешения с увеличением или без него повышает вероятность диагностики аденокарциномы в зоне ПЖП на ранней стадии (уровень одобрения: полное — 86 %, с незначительными ограничениями — 14 %; степень доказательности: высокая — 59 %, умеренная — 38 %, низкая — 3 %; сила рекомендации: значительная — 69 %, незначительная — 31 %).

В комментарии отмечается, что в настоящее время отсутствуют исследования, специально посвященные диагностике ранней стадии аденокарциномы в зоне ПЖП. Поскольку ПЖП располагается между дистальным участком пищевода

и проксимальным отделом желудка, можно сделать заключение, что результаты исследований эффективности эндоскопии высокого разрешения в диагностике неопластических изменений при ПБ и ранней стадии рака желудка применимы и к диагностике ранней стадии аденокарциномы в зоне ПЖП.

Таким образом, согласительным совещанием одобрены следующие новые подходы, касающиеся анатомических и клинических особенностей ПЖП:

– предложено новое определение ПБ, не требующее учета протяженности участка кишечной метаплазии, которое может служить новой платформой для будущих исследований;

– применение унифицированного эндоскопического ориентира (дистальный конец палисадных сосудов пищевода) позволит избежать неточностей в диагностике короткого ПБ;

– с практической целью предложено новое определение зоны ПЖП, включающей в себя участок слизистой оболочки, расположенный в пределах 1 см проксимально и 1 см дистально по отношению к ПЖП.

Можно не сомневаться, что принятые согласительным совещанием положения и их внедрение в клиническую практику будут способствовать улучшению диагностики ПБ и ранних стадий аденокарциномы в зоне ПЖП.

Литература / References

1. *Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M., McColl R.L., Takubo K., Gotoda S.J., et al.* Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut.* 2022;71(8):1488–514. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Работягова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com; 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Yuliya S. Rabotyagova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Additional Professional Education, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: yliyarabotyagova@gmail.com; 295006, Simferopol, Lenin blvd, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Поступила: 30.08.2023 Принята: 15.10.2023 Опубликована: 30.10.2023
Submitted: 30.08.2023 Accepted: 15.10.2023 Published: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Kyoto International Consensus Report on Anatomy, Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastroesophageal Junction

Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}, Yulia S. Rabotyagova²

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

² Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to present the main statements of Kyoto International Consensus report on anatomy, pathophysiology, and clinical significance of the gastroesophageal junction.

Key points. The experts reviewed and adopted 28 statements concerning (1) the definition of the gastroesophageal junction (GEJ); (2) the definition of the GEJ zone, covering the area located 1 cm proximal and 1 cm distal in relation to gastroesophageal junction; (3) the assessment of chemical and bacterial (*Helicobacter pylori*) factors leading to the development of inflammation, metaplasia and neoplasia of the mucosa of the GEJ; and (4) a new definition of Barrett's esophagus.

Conclusion. The new definitions of GEJ, GEJ zone and Barrett's esophagus adopted by the International Consensus will be used in subsequent studies, which will contribute to improving the results of treatment of diseases of this area.

Keywords: gastroesophageal junction, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, *Helicobacter pylori*

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Kyoto International Consensus Report on Anatomy, Pathophysiology and Clinical Significance of the Gastroesophageal Junction. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-98-104>

Киотское международное согласительное совещание, посвященное анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода

А.А. Шептулин^{1,*}, Ю.С. Работягова²

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

² Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель: представить основные положения Киотского международного согласительного совещания, посвященного анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода.

Основные положения. Экспертами были рассмотрены и приняты 28 положений, касающихся: 1) определения пищеводно-желудочного перехода (ПЖП); 2) определения зоны ПЖП, охватывающей участок, расположенный на 1 см проксимально и 1 см дистально по отношению к ПЖП; 3) оценки химических и бактериальных (*Helicobacter pylori*) факторов, ведущих к развитию воспаления, метаплазии и неоплазии слизистой оболочки зоны ПЖП; и 4) нового определения пищевода Баррета.

Заключение. Принятые Киотским международным согласительным совещанием новые определения ПЖП, зоны ПЖП и пищевода Баррета будут использоваться при проведении последующих исследований, что будет способствовать улучшению результатов лечения заболеваний данной области.

Ключевые слова: желудочно-пищеводный переход, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Киотское международное согласительное совещание, посвященное анатомии, патофизиологии и клиническому значению пищеводно-желудочного перехода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-98-104>

In 2022, the Gut journal published the proceedings of the Kyoto International Consensus Meeting on the anatomy, pathophysiology, and clinical significance of the gastroesophageal junction [1]. The necessity for such a meeting was dictated by the presence of different approaches to defining the gastroesophageal junction (GEJ), the GEJ zone, and Barrett's esophagus (BE).

Thirty-seven experts took part in the voting. The statement was considered adopted if the level of approval – “strongly agree” or “agree” – with minor reservation totaled more than 80 %. In addition, response options such as “disagree with major reservation” and “strongly disagree” were used for voting. The level of evidence was graded as “high”, “moderate”, “low”, and “very low”; and the strength of recommendation was graded as “strong”, “weak”, or “not applicable”. First, a clinical question (CQ) was formulated, followed by a Statement containing the answer to it.

CQ 1. *How can we define BE conceptually?*

Statement 1. *BE is the condition in which a metaplastic columnar mucosa predisposed to neoplasia replaces the squamous mucosa of the distal esophagus (agreement: strongly agree – 97 %, agree with minor reservation – 3 %; quality of evidence: high – 72 %, moderate – 28 %; strength of recommendation: strong – 90 %, weak – 10 %).*

In a commentary on this statement, experts emphasized that the new definition of BE does not provide a need for a certain extent of intestinal metaplasia of the esophageal mucosa (> 1 cm). At the same time, they do not recommend dynamic endoscopic monitoring of patients with an ultrashort segment of BE (< 1 cm), considering that risk of developing esophageal adenocarcinoma is very low.

CQ 2. *Which of the two – the distal end of the palisade vessels of the esophagus or proximal end of gastric folds (PEGF) – is more appropriate anatomical landmark of the GEJ?*

Statement 2. *Anatomically, the distal end of the palisade vessels of the esophagus is more appropriate than the PEGF for defining the GEJ (agreement: strongly agree – 71 %, agree with minor reservation – 11 %, agree with major reservation – 14 %, strongly disagree – 4 %; quality of evidence: high – 36 %, moderate – 39 %, low – 4 %, very low – 21 %; strength of recommendation: strong – 57 %, weak – 36 %, not applicable – 7 %).*

The comment notes that the distal end of the palisade vessels of the esophagus retains its value for definition of GEJ even with the development of esophagus intestinal metaplasia, as well

as with the occurrence of atrophy and intestinal metaplasia of the epithelium of the gastric mucosa.

CQ 3. *Which of the two landmarks – the distal end of the palisade vessels of the esophagus or PEGF – is more appropriate for clinically defining the GEJ?*

Statement 3. *Clinically, if the distal end of the palisade vessels of the esophagus is clearly identifiable, it should be used for defining the GEJ. In case the palisade vessels are not identifiable, the PEGF should be used as a landmark of the GEJ (agreement: strongly agree – 78 %, agree with minor reservation – 11 %, agree with major reservation – 11 %; quality of evidence: high – 57 %, moderate – 29 %, low – 14 %; strength of recommendation: strong – 68 %, weak – 32 %).*

The comment notes that due to mucous inflammation of the distal esophagus it may be hard to identify the palisade vessels of the esophagus. In such cases, PEGF can be applied as a surrogate guide to finding GEJ.

CQ 4. *What is the most appropriate endoscopic method to identify the distal end of the palisade vessels?*

Statement 4. *White light imaging with/without image-enhanced endoscopy in both forward and retroflexed views with air insufflation is the most appropriate method for identifying the distal end of the palisade vessels (agreement: strongly agree – 71 %; agree with minor reservation – 29 %; quality of evidence: high – 57 %, moderate – 36 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 79 %, weak – 21 %).*

CQ 5. *What is the most appropriate endoscopic method to identify the PEGF?*

Statement 5. *To clearly identify the PEGF by endoscopy, the air insufflation must appropriately be controlled as excessive air inflation or deflation changes the position and shapes of the PEGF (agreement: strongly agree – 89 %, agree with minor reservation – 11 %; quality of evidence: high – 78 %, moderate – 18 %, low – 4 %; strength of recommendation: strong – 93 %, weak – 7 %).*

CQ 6. *Can image-enhanced endoscopy improve visibility of the palisade vessels?*

Statement 6. *Image-enhanced endoscopy can improve the visibility of palisade vessels (agreement: strongly agree – 72 %, agree with minor reservation – 21 %, agree with major reservation – 7 %; quality of evidence: high – 21, moderate – 57 %, low – 18 %, very low – 4 %; strength of recommendation: strong – 39 %, weak – 61 %).*

Comments on Statements 4–6. Experts emphasize that in the presence of reflux esophagitis or BE, endoscopic identification of the palisade vessels of the esophagus may be difficult due to mucous inflammation or dysplastic changes. Insufficient air insufflation may also make them difficult to be visualized. For this reason, PEGF can be used to determine GEJ.

CQ 7. *What is the location of the squamocolumnar junction in the fully developed fetus?*

Statement 7. *In the fully developed fetus, the squamocolumnar junction is located at the terminal end of the esophagus. There is no congenital columnar metaplastic change (agreement: strongly agree – 75 %, agree with minor reservation – 21 %, agree with major reservation – 4 %; quality of evidence: high – 47 %, moderate – 39 %, low – 14 %; strength of recommendation: strong – 68, weak – 32 %).*

The commentary states that the fetal esophagus is initially lined with tubular epithelium, then ciliated epithelial cells appear. By the end of pregnancy, they disappear, turning into stratified squamous epithelium.

CQ 8. *Does cardiac mucosa exist in fetuses and infants?*

Statement 8. *Cardiac mucosa exists in fetuses and infants, but its extent is minimal. (agreement: strongly agree – 82 %, agree with minor reservation – 18 %; quality of evidence: high – 43 %, moderate – 50 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 50 %, weak – 50 %).*

CQ 9. *What are the definition and histological features of cardiac-type mucosa?*

Statement 9. *Cardiac-type mucosa is histologically defined as mucosa, which consists of a foveolar epithelium with only mucous glands and no parietal cells (agreement: strongly agree – 61 %, agree with minor reservation – 39 %; quality of evidence: high – 48 %, moderate – 45 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 55 %, weak – 45 %).*

Comments on Statements 8–9. Experts noted that there are conflicting views on whether cardiac-type mucosa is a normal parent component or the result of metaplasia of the stratified squamous epithelium of the esophagus. Experts agreed that true cardiac-type mucosa exists in fetuses, newborns, and young children as the original intrinsic structural component, but its extent does not exceed 1 mm. As for adults, the extent of the cardiac-type mucosa in them significantly exceeds that one in newborns and young children, and such a significant extent of the cardiac-type mucosa may be due to either metaplastic changes in the adjacent stratified squamous epithelium of

the esophagus or the epithelium of the gastric mucosa.

CQ 10. *Which direction does the cardiac-type mucosa lengthen?*

Statement 10. *Cardiac-type mucosa expands proximally due to gastro-esophageal reflux disease (GERD) (agreement: strongly agree – 71 %, agree with minor reservation – 29 %; quality of evidence: high – 68 %, moderate – 32 %; strength of recommendation: strong – 82 %, weak – 18 %).*

CQ 11. *What is the role of hiatus hernia in the lengthening of cardiac mucosa?*

Statement 11. *In hiatus hernia, cardiac-type mucosa extends proximally due to reflux. (agreement: strongly agree – 86 %, agree with minor reservation – 14 %; quality of evidence: high – 68 %, moderate – 32 %, strength of recommendation: strong – 79, weak – 21 %).*

Comments on Statements 10–11. Experts noted that the presence of a hiatus hernia predisposes to gastroesophageal reflux and promotes proximal extension of the cardiac-type mucosa due to columnar cell metaplasia of the most distal portions of the esophageal mucosa.

CQ 12. *What is the role of impedance and pH monitoring in the analysis of GOJ mucosal pathophysiology?*

Statement 12. *Currently available impedance and pH monitoring equipment have a limited role for investigating esophageal junctional mucosal pathophysiology (agreement: strongly agree – 66 %, agree with minor reservation – 31 %, agree with major reservation – 3 %; quality of evidence: high – 38 %, moderate – 55 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 55 %, weak – 45 %).*

In their commentary the experts noted that luminal esophageal pH monitoring may be useful for assessing the pathophysiological mechanisms of changes in GEJ mucosa. It is assumed that not only an acidic (pH < 4), but also a faintly acidic (pH > 4) medium disrupts the permeability of GEJ mucosa. As the permeability of the mucous membrane increases, impedance measurements decrease, which allows this method to be used to assess the integrity of the esophagus mucosa.

CQ 13. *What is the role of high-resolution manometry (HRM) and functional luminal imaging probe (EndoFLIP) planimetry in the evaluation of GEJ pathophysiology?*

Statement 13. *HRM is useful for evaluating the motor function of the GEJ, whereas functional luminal imaging probe (EndoFLIP) planimetry is useful for evaluating the distensibility of the GEJ (agreement: strongly agree – 86 %, agree with minor reservation – 14 %,*

quality of evidence: high – 69 %, moderate – 24 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 62 %, weak – 38 %).

The commentary points to the utility of using HRM to evaluate the pathophysiologic mechanisms of esophageal motility disorders. Luminal imaging probe planimetry (functional lumen imaging probe, FLIP), recently introduced into clinical practice, provides real-time 3D-imaging of luminal distensibility and the identification of functional and anatomical changes GEJ.

CQ 14. *How can we define a GEJ zone to clarify junctional pathologies?*

Statement 14. *A GEJ zone can be defined endoscopically as a transitional segment extending 1 cm either side of GEJ (agreement: strongly agree – 69 %, agree with minor reservation – 17 %, agree with major reservation – 7 %, strongly disagree – 7 %; quality of evidence: high – 21 %, moderate – 45 %, low – 24 %, very low – 10 %; strength of recommendation: strong – 45 %, weak – 48 %, not applicable – 7 %).*

The commentary notes that metaplastic changes in stratified squamous epithelium localized at a distance of more than 1 cm from the GEJ can be regarded as BE, which is confirmed by several consensus meetings. At the same time, the mucous area of the cardiac type, located within 1 cm of GEJ didn't get designation. In this consensus meeting, the experts came to the general conclusion that areas of the cardiac-type mucosa of any extent located proximal to GEJ should be considered as BE. At the same time, areas sizes less than 1 cm are included in the GEJ zone and are called the ultra-short segment of the BE.

CQ 15. *What are the principal causes of inflammation in the GEJ zone?*

Statement 15. *H. pylori infection and gastroesophageal reflux are the principal causes of inflammation in the GEJ zone (agreement: strongly agree – 90 %, agree with minor reservation – 3 %, agree with major reservation – 7 %; quality of evidence: high – 80 %, moderate – 17 %, low – 3 %; strength of recommendation: strong – 83 %, weak – 17 %).*

The commentary to this statement notes, that *H. pylori* infection causes inflammation of the mucous membrane of any part of the stomach, including in the cardia area; however, inflammation here can occur without the participation of *H. pylori* due to gastroesophageal reflux, including bile reflux, can lead to the development of intestinal metaplasia. Other microorganisms found in the lumen of the esophagus (in particular, gram-negative bacteria) can also contribute to the occurrence of reflux esophagitis and BE.

CQ 16. *What is the mechanism and clinical relevance of formation of double muscularis mucosae in the esophagus?*

Statement 16. *The double muscularis mucosae of the esophagus is most likely formed as a result of inflammation and is a specific stage of the pathological process requiring clinical evaluation (agreement: strongly agree – 73 %, agree with minor reservation – 21 %, agree with major reservation – 3 %, strongly disagree – 3 %; quality of evidence: high – 63 %, moderate – 34 %, low – 3 %; strength of recommendation: strong – 72 %, weak – 28 %).*

The commentary indicates that the double muscularis mucosae is one of the most common features characteristics of BE. It can also occur with reflux esophagitis, in the initial stage of squamous cell carcinoma, but it occupies a very small area.

CQ 17. *Can metaplastic cardiac-type mucosa progress into intestinal metaplasia?*

Statement 17. *Metaplastic cardiac-type mucosa shows molecular evidence of intestinal differentiation and appears to be the precursor of intestinal metaplasia (agreement: strongly agree – 71 %, agree with minor reservation – 25 %, agree with major reservation – 4 %; quality of evidence: high – 64 %, moderate – 29 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 71 %, weak – 25 %, not applicable – 4 %).*

As stated in the commentary, experts now believe that over time, against the background of ongoing inflammation, columnar cell metaplasia of the esophageal mucosa undergoes additional reprogramming, which ultimately results in the development of intestinal metaplasia.

CQ 18. *Which is the more common metaplastic mucosa in the GEJ zone – cardiac or intestinal type?*

Statement 18. *Metaplastic cardiac-type mucosa is more frequent in the GEJ zone (agreement: strongly agree – 79 %; agree with minor reservation – 21 %; quality of evidence: high – 68 %, moderate – 32 %; strength of recommendation: strong – 71 %, weak – 29 %).*

The commentary notes that the increase in the frequency of intestinal metaplasia due to age of patients indicates that metaplasia in the GEJ zone precedes the development of intestinal metaplasia.

CQ 19. *What factors are associated with intestinal metaplasia in the GEJ zone?*

Statement 19. *Gastric acid, pepsin, bile, nitrosative stress and H. pylori are associated with intestinal metaplasia in the GEJ zone*

(agreement: strongly agree – 72 %, agree with minor reservation – 21 %, agree with major reservation – 7 %; quality of evidence: high – 47 %, moderate – 39 %; strength of recommendation: strong – 50 %, weak – 50 %).

The commentary emphasized that the association of mixed (acid and bile) gastroesophageal reflux with BE, which has a length of intestinal metaplasia of more than 1 cm, is currently considered well proven. Active forms of nitrogenous compounds located in the GEJ zone may also be involved in the development of BE. In patients with *H. pylori* infection who do not have gastroesophageal reflux, chronic inflammation caused by these bacteria becomes the main cause of the development of intestinal metaplasia in the GEJ zone.

CQ 20. *Do we have useful molecular markers to predict the progression of metaplastic cardiac-type mucosa to intestinal metaplasia?*

Statement 20. *Although several markers have been proposed, there is no established marker ready for clinical application (agreement: strongly agree – 76 %, agree with minor reservation – 24 %; quality of evidence: high – 38 %, moderate – 62 %; strength of recommendation: strong – 52 %, weak – 48 %).*

The commentary states that despite numerous hypotheses, the molecular mechanisms of GEJ mucosa metaplasia remain unclear. Although a number of markers have been proposed to determine metaplasia of the GEJ mucosa (increased expression of CDX2, EpCam and villin), their diagnostic value in differentiating BE from purely columnar cell metaplasia of the GEJ zone requires further research.

CQ 21. *Does metaplastic cardiac-type mucosa in the absence of intestinal metaplasia in the GEJ zone predispose to adenocarcinoma?*

Statement 21. *Metaplastic cardiac-type mucosa in the absence of intestinal metaplasia in the GEJ zone appears to have a risk of progression to malignancy (agreement: strongly agree – 49 %, agree with minor reservation – 45 %, agree with major reservation – 3 %, strongly disagree – 3 %; quality of evidence: high – 17 %, moderate – 59 %, low – 21 %, very low – 3 %; strength of recommendation: strong – 31 %, weak – 66 %, not applicable – 3 %).*

The commentary notes that the criteria adopted in the United States indicate that metaplasia of columnar epithelium with the presence of goblet cells is a precursor of dysplasia and cancer. But molecular abnormalities that contribute to the progression of neoplastic changes have been identified even with mucous metaplasia of the

cardiac type. Thus, cardiac-type mucosal metaplasia in the absence of intestinal metaplasia is considered a condition predisposing to neoplastic transformation.

CQ 22. *Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of intestinal metaplasia in the GEJ zone?*

Statement 22. *Image-enhanced endoscopy with or without magnification can enhance the detection of intestinal metaplasia in the GEJ zone (agreement: strongly agree – 83 %, agree with minor reservation – 17 %; quality of evidence: high – 37 %, moderate – 60 %, low – 3 %; strength of recommendation: strong – 53 %, weak – 47 %).*

The commentary concludes that magnification chromoendoscopy (with methylene blue, indigo carmine, and acetic acid) and narrow-band magnification endoscopy or associated color enhancement imaging improve the accuracy of detection of intestinal mucosal metaplasia in the GEJ zone.

CQ 23. *What should adenocarcinoma arising from the ‘GEJ zone’ be named?*

Statement 23. *We propose to name it “GEJ zone adenocarcinoma” (agreement: strongly agree – 90 %, agree with minor reservation – 10 %; quality of evidence: high – 44 %, moderate – 43 %, low – 10 %, very low – 3 %; strength of recommendation: strong – 67 %, weak – 33 %).*

CQ 24. *How is a GEJ zone adenocarcinoma defined?*

Statement 24. *A GEJ zone adenocarcinoma is one with its epicentre lying within 10 mm either side of the GEJ (agreement: strongly agree – 93 %, agree with minor reservation – 7 %; quality of evidence: high – 47 %, moderate – 50 %, low – 3 %; strength of recommendation: strong – 70 %, weak – 30 %).*

Commentary on Statements 23–24. It was emphasized that the new name “GEJ zone adenocarcinoma” differs from the previously existing terms “cardiac gastric cancer” and “gastric cardia cancer”. But this term will continue to include adenocarcinomas of various origins: from the ultrashort segment of the esophagus, submucosal glands of the esophagus, metaplastic epithelium of the cardia. In the future adenocarcinomas localized in the proximal part of the GEJ zone should be unified as esophageal adenocarcinomas arising from metaplastic intestinal epithelium.

CQ 25. *Are there two distinctive etiologies of cancer in the GEJ zone?*

Statement 25. *There are two major distinctive etiologies for GEJ zone adenocarcinoma: GERD-related and *H. pylori* infection (agreement: strongly agree – 100 %; quality*

of evidence: high – 97 %, moderate – 3 %; strength of recommendation: strong – 100 %).

CQ 26. Should cancers arising in the GEJ zone be classified separately from cancers arising in the rest of the stomach?

Statement 26. Cancer arising in the GEJ zone has a mixed etiology and should be classified separately from cancers arising in the rest of the stomach that are largely due to *H. pylori* infection (agreement: strongly agree – 90 %, agree with minor reservation – 7 %, agree with major reservation – 3 %; quality of evidence: high – 53 %, moderate – 40 %, low – 7 %; strength of recommendation: strong – 80 %, weak – 20 %).

Comments on Statements 25–26. Adenocarcinomas arising in the GEJ zone, depending on the etiology, can be divided into three subgroups: the first one is characterized by high secretion of hydrochloric acid, accompanied by its reflux in the absence of *H. pylori* infection; the second one is characterized by high secretion of hydrochloric acid, the presence of reflux and weak atrophy of the antral mucosa caused by *H. pylori*; the third one is characterized by low secretion of hydrochloric acid, absence of reflux and diffuse atrophy of the gastric mucosa associated with *H. pylori* infection.

CQ 27. What molecular events lead to neoplasia arising in the GEJ zone?

Statement 27. Many genetic and epigenetic abnormalities have been described in GEJ zone neoplasia, but the exact mechanisms remain unclear (agreement: strongly agree – 93 %, agree with minor reservation – 7 %; quality of evidence: high – 62 %, moderate – 38 %; strength of recommendation: strong – 69 %, weak – 31 %).

The commentary suggested that the molecular changes (primarily genetic) in GEJ zone adenocarcinoma will be similar to those in esophageal adenocarcinoma, but the causal mechanisms involved in the relationship between genetic abnormalities and progression of neoplastic changes require careful evaluation of tumor location. In addition, future studies of genetic disorders in

adenocarcinoma in the GEJ zone should consider such an important etiological factor as *H. pylori* infection.

CQ 28. Can image-enhanced endoscopy improve diagnostic yields of early adenocarcinoma arising in the GEJ zone?

Statement 28. Image-enhanced endoscopy with or without magnification is likely to improve diagnostic yields of early adenocarcinoma arising in the GEJ zone (agreement: strongly agree – 86 %; agree with minor reservation – 14 %; quality of evidence: high – 59 %, moderate – 38 %, low – 3 %; strength of recommendation: strong – 69 %, weak – 31 %).

The commentary notes that currently there are no studies specifically devoted to the diagnosis of early-stage adenocarcinoma in the GEJ zone. Since the GEJ is located between the distal portion of the esophagus and the proximal stomach, we can conclude that the results of studies of the effectiveness of high-resolution endoscopy in the diagnosis of neoplastic changes in BE and early-stage gastric cancer are also applicable to the diagnosis of early-stage adenocarcinoma in the GEJ zone.

Thus, the consensus meeting approved the following new approaches regarding the anatomical and clinical features of the GEJ:

- a new definition of BE has been proposed that does not require taking into account the extent of the area of intestinal metaplasia, which can serve as a new platform for future research;
- the use of a unified endoscopic landmark (the distal end of the palisade vessels of the esophagus) will avoid inaccuracies in the diagnosis of short BE;
- for practical purposes, a new definition of the GEJ zone has been proposed, which includes an area of the mucous membrane located within 1 cm proximally and 1 cm distally relative to the GEJ;

There is no doubt that the provisions adopted by the consensus meeting and their implementation in clinical practice will help improve the diagnosis of BE and early stages of adenocarcinoma in the GEJ zone.

References / Литература

1. *Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M., McColl R.L., Takubo K., Gotoda S.J., et al.* Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*. 2022;71(8):1488–514. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Yuliya S. Rabotyagova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Additional Professional Education, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: yliyarabotyagova@gmail.com;
295006, Simferopol, Lenin blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Работягова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com;
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Submitted: 30.08.2023 Accepted: 15.10.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 30.08.2023 Принята: 15.10.2023 Опубликовано: 30.10.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой

Э.Р. Буклис¹, Н.И. Кокина¹, Е.Л. Буеверова^{1,*}, М.В. Фельдшеров¹,
В.С. Комарова², В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГКУ «Поликлиника № 7 Федеральной службы безопасности Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение постковидного бронхиолита у взрослого.

Основные положения. Пациентка в возрасте 54 лет с длительным анамнезом табакокурения госпитализирована в пульмонологическое отделение Клиники с ведущей жалобой на прогрессирующую одышку после перенесенной инфекции COVID-19. Установлен диагноз: двусторонний бронхиолит, ассоциированный с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (ПЦР SARS-CoV-2 — положительная); хроническая обструктивная болезнь легких II стадии по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), обострение. На фоне проводимой терапии отмечена значительная положительная динамика в самочувствии и на снимках компьютерной томографии. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание.

Одним из самых распространенных симптомов постковидного синдрома служит одышка. Диагностика бронхиолита, при котором данный симптом может быть единственным, затруднена, особенно у пациентов с длительным анамнезом курения и наличием коморбидной легочной патологии.

Заключение. Представлен клинический случай двустороннего бронхиолита в рамках постковидного синдрома. Залогом успешной диагностики бронхиолита служит тщательный дифференциальный анализ совокупности анамнестических и клинико-лабораторных данных, а также характерный КТ-паттерн.

Ключевые слова: постковидный синдром, бронхиолит, компьютерная томография, стероидная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буклис Э.Р., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Фельдшеров М.В., Комарова В.С., Ивашкин В.Т. Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):105–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113>

A Patient with 38 Years of Smoking History and Severe Shortness of Breath

Elvira R. Buklis¹, Natalia I. Kokina¹, Elena L. Bueverova^{1,*}, Mikhail V. Feldsherov¹,
Valeriia S. Komarova¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Polyclinic No. 7 of the Federal Security Service of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of post-COVID bronchiolitis in an adult.

Key points. A 54-year-old female patient with a long history of smoking was hospitalized in the pulmonology department of the Clinic with a leading complaint of progressive shortness of breath after a COVID-19 infection. The diagnosis was established: bilateral bronchiolitis associated with a new coronavirus infection (SARS-CoV-2 polymerase chain reaction — positive); chronic obstructive pulmonary disease stage II according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), exacerbation. Against the background of the therapy, there was a significant positive dynamics in well-being and in CT-picture of bronchiolitis. The patient was discharged for outpatient follow-up treatment.

One of the most common symptoms of post-COVID syndrome is shortness of breath. Diagnosis of bronchiolitis, in which this symptom may be the only one, is difficult, especially in patients with a long history of smoking and the presence of comorbid pulmonary pathology.

Conclusion. A clinical case of bilateral bronchiolitis in the framework of the post-COVID syndrome is presented. The key to successful diagnosis of bronchiolitis is a thorough differential analysis of the totality of anamnestic and clinical laboratory data, as well as a characteristic CT pattern.

Keywords: post-COVID syndrome, bronchiolitis, computed tomography, steroid therapy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Buklis E.R., Kokina N.I., Bueverova E.L., Feldsherov M.V., Komarova V.S., Ivashkin V.T. A Patient with 38 Years of Smoking History and Severe Shortness of Breath. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):105–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113>

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. Несмотря на то что 5 мая 2023 г. было сообщено о завершении ее чрезвычайной фазы, борьба с возбудителем SARS-CoV-2 продолжается [2, 3]. Согласно официальной статистике ВОЗ, в Российской Федерации с 3 января 2020 по 18 октября 2023 г. зарегистрировано 23 061 960 подтвержденных случаев COVID-19 с 400 102 смертельными исходами [4].

В период пандемии Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета стала одной из первых университетских структур, перепрофилированных для лечения новой коронавирусной инфекции. Под руководством академика В.Т. Ивашкина были выявлены ключевые особенности COVID-19-ассоциированной пневмонии, впервые применена комбинация стероидной терапии с антикоагулянтами, что позволило добиться достижения положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности [5]. Сотрудники Клиники и кафедры продолжают анализировать накопленный опыт ведения таких пациентов с разнообразием поражения органов и систем. В настоящее время особое внимание уделяется осмыслению клинических случаев с многогранными проявлениями постковидного синдрома, одним из которых, на наш взгляд, является бронхиолит. Представляем клиническое наблюдение.

В Клинику поступила пациентка Б., 54 лет, с жалобами на прогрессирующую одышку при физической нагрузке, приступообразный малопродуктивный кашель и выраженную общую слабость. Выраженность ведущей жалобы — одышки — по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, модифицированная шкала одышки) соответствовала II степени [6]. У пациентки длительный анамнез табакокурения (38 лет по 20 сигарет в день): индекс курящего человека — 240, индекс пачка-лет — 38, что соответствует высокому риску развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

В 2017 г. пациентка впервые обратилась за медицинской помощью по месту жительства с жалобой на малопродуктивный кашель, поставлен диагноз: хронический бронхит. Проводилось лечение защищенным ампициллином и муколитиками с положительным эффектом. В июне 2020 г. отметила появление одышки и малопродуктивного кашля. По данным КТ органов грудной клетки амбулаторно — буллезная эмфизема. Ухудшение в июне 2021 г. в виде нарастания прежних симптомов.

По данным спирометрии обнаружена бронхообструкция: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 90 %; объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) — 65 %; ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно) — 69 %. С учетом длительного анамнеза табакокурения был выставлен клинический диагноз: ХОБЛ, стадия II по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), среднетяжелое течение: индекс Тиффно < 70 %, ОФВ1 от должного 50 % ≤ ОФВ1 < 80 %; эмфизема. На фоне назначенной базисной терапии (М-холиноблокатор, бета2-агонист, топический глюкокортикостероид (ГКС), а также небулайзер — комбинированный бронхолитик, муколитик) самочувствие улучшилось, одышка уменьшилась.

В октябре 2021 г. пациентка отметила повышение температуры тела до 38 °С, потерю обоняния, нарастание одышки, кашель, выраженную общую слабость. Методом ПЦР выделена РНК вируса SARS-CoV-2, выставлен диагноз: новая коронавирусная инфекция. Амбулаторно получала антибиотика (макролид + респираторный фторхинолон) на протяжении 7 дней, симптоматическую терапию, на фоне чего температура тела нормализовалась, одышка, кашель и общая слабость уменьшились.

Ухудшение самочувствия — в ноябре 2021 г., когда отметила нарастание одышки, кашля и общей слабости. По данным КТ органов грудной клетки отмечались участки мозаичной плотности легочной паренхимы. Был выставлен диагноз: ХОБЛ, эмфизематозный вариант, бронхиолит, и рекомендована стероидная терапия, которую пациентка не принимала. В связи с сохраняющимися вышеуказанными жалобами обратилась на консультацию в Клинику в январе 2022 г. и была госпитализирована в отделение пульмонологии.

При объективном осмотре: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, температура тела 36,8 °С, индекс массы тела (ИМТ) — 27,7 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, умеренно влажные, чистые. Шейные вены не набухшие. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхательных движений — 22 в минуту, сатурация при дыхании атмосферным воздухом — 96 %. Грудная клетка конической формы. При перкуссии легких коробочный звук. При аускультации легких дыхание жесткое, рассеянные сухие свистящие хрипы. Границы относительной сердечной тупости: правая — у правого края грудины, левая — в V межреберье по срединно-ключичной линии, верхняя — на уровне III ребра. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС)

и пульс — 90 ударов в минуту. Артериальное давление — 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочепускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра сформулирован предварительный диагноз: постковидный синдром: двусторонний бронхит, ассоциированный с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (октябрь 2021 г. — положительная ПЦР SARS-CoV-2), ХОБЛ II стадии по GOLD, средней тяжести, обострение, дыхательная недостаточность I степени, эмфизема легких. С учетом главной жалобы пациентки на одышку при физической нагрузке в круг дифференциального диагноза были включены застойная хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, бронхит, пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

В общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ — до 24 мм/ч, эозинофилы — в пределах нормы; в биохимическом анализе крови — умеренный цитолиз (в анамнезе у пациентки хронический гепатит В), дислипидемия, уровень С-реактивного белка на верхней границе нормы; коагулограмма (в том числе D-димер), уровень иммуноглобулина Е — в пределах нормальных значений. В клиническом анализе мокроты: лейкоциты — 10–25 в поле зрения, альвеолярных макрофагов много, спирали

Куршмана — 1–2 в поле зрения. При электрокардиографии зафиксирована синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд./мин. По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) выявлено нарушение по обструктивному типу (ФЖЕЛ — 82 %, ОФВ₁ — 62 %, индекс Тиффно — 67 %), бронходилатационный тест отрицательный. При эхокардиографии обнаружено уплотнение стенок аорты, камеры сердца не расширены, фракция выброса — 64 %, систолическое давление в легочной артерии — 20 мм рт. ст. Таким образом, из круга дифференциального диагноза были исключены застойная хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, бронхиальная астма.

По данным КТ органов грудной клетки определен паттерн, свидетельствующий в пользу бронхита (рис. 1).

С учетом клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований пациентке поставлен диагноз: Сочетанные заболевания: 1. Постковидный синдром: двусторонний бронхит, ассоциированный с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Фоновое заболевание: Новая коронавирусная инфекция в октябре 2021 г. (ПЦР SARS-CoV-2 — положительная). 2. ХОБЛ, II стадия по GOLD, средней тяжести, обострение. Осложнение: Дыхательная недостаточность I ст. Эмфизема легких. Сопутствующие заболевания: Хронический гепатит В. Гипертоническая болезнь I степени.

Пациентке было назначено: внутривенно капельно ГКС дексаметазон, бронходилататор эуфиллин;

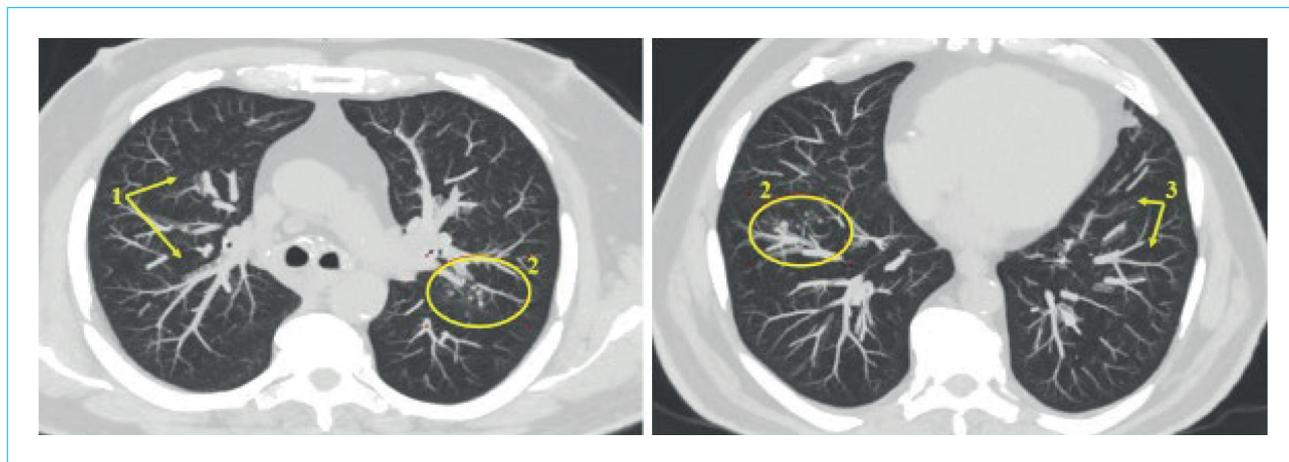


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки пациентки Б., 54 лет. Определяются множественные центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» (незначительное повышение плотности легочной ткани в результате интерстициального воспаления с сохранением видимости стенок сосудов и бронхов в зоне изменений) с нечеткими контурами (1), Y-структуры с мелкими узелками на концах (2), неравномерная «мозаичная» пневматизация легких (сочетание участков повышенной и пониженной плотности легочной ткани при обструкции малых дыхательных путей) (3)

Figure 1. CT scan of the chest organs of Patient B., 54 years old. Multiple centrilobular foci of the “ground glass” type are identified (a slight increase in the density of lung tissue as a result of interstitial inflammation while maintaining the visibility of the walls of blood vessels and bronchi in the area of changes) with unclear contours (1), Y-structures with small nodules at the ends (2), uneven “mosaic” pneumatization of the lungs (a combination of areas of increased and decreased density of lung tissue with obstruction of the small airways) (3)

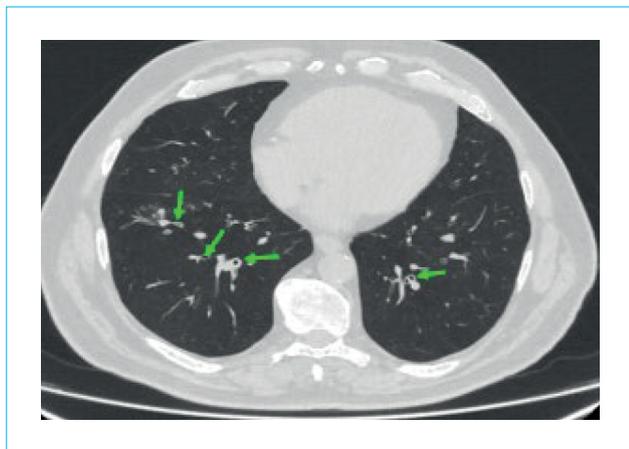


Рисунок 2. КТ-картина органов грудной клетки пациентки Б., 54 лет, в динамике. Отмечается исчезновение участков «матового стекла», практически полное исчезновение КТ-паттерна бронхиолита. Зелеными стрелками обозначены утолщенные стенки бронхов

Figure 2. CT image of the chest organs of Patient B., 54 years old, in dynamics. There is a disappearance of “ground glass” areas and an almost complete disappearance of the CT pattern of bronchiolitis. Green arrows indicate thickened bronchial walls

небулайзеротерапия (комбинированный бронхолитик беродуал, муколитик амброксол и топиический ГКС будесонид), кислород, а также ингибитор протонной помпы омепразол, с учетом проводимой стероидной терапии. На фоне проводимой терапии самочувствие значительно улучшилось, степень одышки соответствовала 0–I степени по шкале mMRC. Через месяц отмечена положительная динамика в КТ-картине (рис. 2). Пациентке даны рекомендации (отказ от курения, базисная терапия комбинацией олодатерола и тиотропия бромид, необходимость динамического наблюдения).

Обсуждение особенностей клинического наблюдения

Патологические воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм человека продолжают и после острой инфекции, вне зависимости от ее тяжести, влияя на трудоспособность и качество жизни. По предложению ВОЗ, постковидный синдром (ПКС) — состояние, которое возникает у лиц после заражения SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, либо у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [7]. В настоящее время крупных клинических исследований, помогающих определиться с критериями диагностики и стратегией ведения пациентов с ПКС, немного [8].

В большинстве случаев одышка рассматривается в рамках ПКС как симптом снижения ФВД

на фоне остаточных явлений организующейся пневмонии или развития фиброза [9, 10]. Однако, как показывает опыт клиницистов, респираторной мишенью для SARS-CoV-2 служит не только альвеола, но и бронхиола [11].

Интересно, что первое описание бронхиолита, связанного с коронавирусом, относится к 2004 г., когда голландские исследователи выделили у семимесячного ребенка с бронхиолитом новый коронавирус HCoV-NL63 (Human coronavirus NL63) [12]. В 2005 г. ученые Гонконгского университета выделили у 71-летнего пациента с острым респираторным заболеванием новый коронавирус человека HCoV-NKU1 (Human coronavirus NKU1). У большинства заболевших вирусами HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 наблюдались симптомы бронхиолита и пневмонии [13–15].

F. Bianchi et al. описали случай бронхиолита у 61-летней итальянки с ожирением (ИМТ — 41,66 кг/м²), госпитализированной с острой дыхательной недостаточностью в отделение неотложной помощи университетской больницы Сиены в январе 2020 г. с 3-недельным анамнезом нарастания одышки и сухого кашля. Клиническая картина бронхиолита была подтверждена КТ органов грудной клетки, методом ПЦР выявлен коронавирус, при последующем типировании идентифицирован генотип NKU1 (HCoV-NKU1) [16].

В октябре 2022 г. опубликованы результаты анализа 54 исследований и двух баз данных медицинских карт ($n = 1,2$ млн человек из 22 стран, в том числе России, у которых были симптомы инфекции SARS-CoV-2). Через 3 месяца после болезни продолжали регистрироваться основные три группы постковидных жалоб: респираторные (одышка, кашель и др.) — 3,7 %, постоянная усталость с телесной болью или перепадами настроения — 3,2 %, когнитивные проблемы — 2,2 % [17].

Распространенность бронхиолита в рамках ПКС неизвестна. Давно установленный факт тропности респираторных вирусов к реснитчатым клеткам и клеткам Клара дает основание предполагать участие бронхиол в многокомпонентном патогенезе респираторных проявлений новой коронавирусной инфекции [18]. На долю малых дыхательных путей (терминальные и респираторные бронхиолы), как известно, приходится лишь 20 % от общего сопротивления дыхательных путей [19], что может объяснять бессимптомное течение бронхиолита на ранних этапах и продолжительность клинических проявлений в рамках ПКС. Предполагаемый патогенез бронхиолита, ассоциированного с инфекцией COVID-19, представлен на рисунке 3.

Особенности строения бронхиол (малых дыхательных путей диаметром менее 2 мм) заключаются в отсутствии хрящевых колец и слизистых желез. Эпителиальная выстилка имеет меньшую толщину, чем в хрящевых бронхах, состоит из цилиндрических реснитчатых клеток и секреторных клеток Клара, характеризующихся высокой

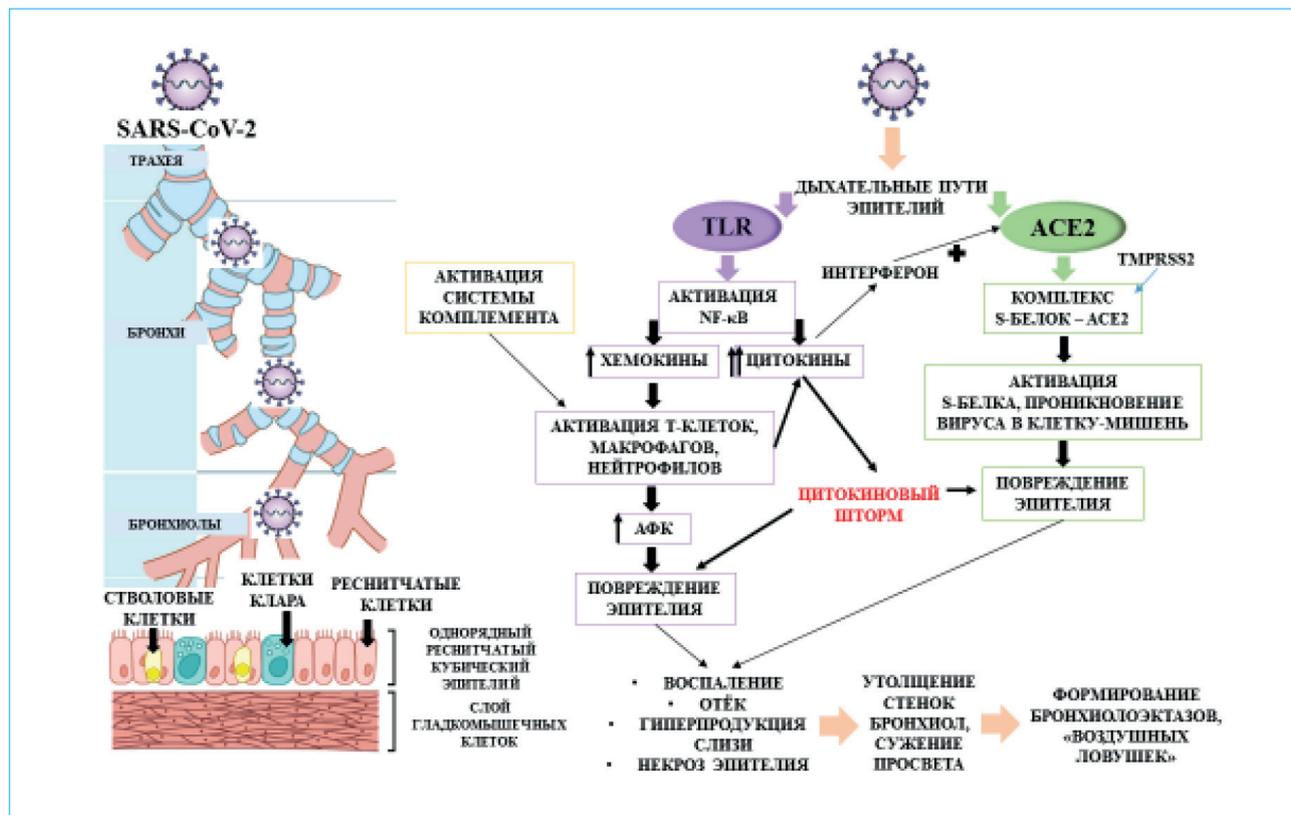


Рисунок 3. Схема строения бронхиол и предполагаемый патогенез бронхиолита при новой коронавирусной инфекции (по [20, 21] с изменениями). SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2; TLR (Toll-like receptor) – Толл-подобные рецепторы; NF-κB (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа би; АФК – активные формы кислорода; ACE2 receptor (angiotensin-converting enzyme 2) – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2; TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) – трансмембранная сериновая протеаза 2; S-белок – спайковый белок

Figure 3. Scheme of the structure of bronchioles and the expected pathogenesis of bronchiolitis during a new coronavirus infection (according to [20, 21] with modifications). SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; TLR – Toll-like receptors; NF-κB – nuclear factor kappa bi; АФК – reactive oxygen species (ROS); ACE2 receptor – angiotensin-converting enzyme 2 receptor; TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2; S-protein – spike protein

метаболической активностью. Под эпителием лежит тонкий слой собственной пластинки слизистой оболочки, мышечной и соединительнотканной оболочки, выполняющих опорную функцию. В стенках бронхиол имеется большое число тонкостенных сосудов, образующих на уровне респираторных бронхиол капиллярную сеть. Входными воротами для SARS-CoV-2 служит прежде всего эпителий дыхательных путей. С одной стороны, вирус взаимодействует со специализированными Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR), распознающими SARS-CoV-2 и запускающими механизм неспецифической защиты организма через активацию транскрипционного ядерного фактора каппа би (nuclear factor kappa B, NF-κB). Активированные эпителиальные клетки начинают синтезировать цитокины, в том числе хемокины, обладающие хемоаттрагирующим действием. В результате чего к месту внедрения вируса

привлекаются макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы и др.), которые активируются, фагоцитируют, выделяют провоспалительные медиаторы, приводят к увеличению образования активных форм кислорода, таким образом запуская механизм повреждения эпителиальных клеток.

С другой стороны, спайковый белок коронавируса связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), который высоко экспрессирован на эпителиальных клетках дыхательных путей. Этот комплекс подвергается протеолизу трансмембранной сериновой протеазой 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2), что приводит к расщеплению ACE2 и активации спайкового белка, способствуя проникновению вируса в клетку-мишень, повреждая ее. Интерферон стимулирует ген ACE2, тем самым открывая возможности

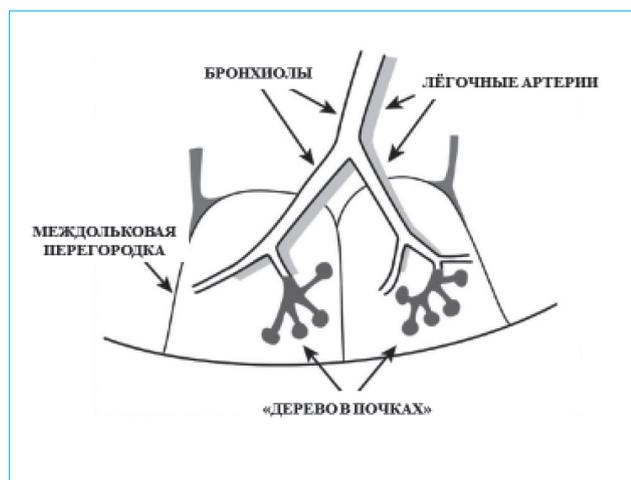


Рисунок 4. Схема КТ-паттерна «дерево в почках» (по [23], с изменениями). Название симптома связано с внешней схожестью КТ-картины с веточкой цветущего дерева. Центрилобулярные ветвящиеся Y-структуры с мелкими узелками на концах отражают наполнение внутримальковых бронхиол воспалительным секретом, дилатацию бронхиол и утолщение их стенок [24]

Figure 4. Scheme of the “tree-in-buds” CT pattern (according to [23], with modifications). The name of the symptom is associated with the external similarity of the CT image to a branch of a flowering tree. Centrilobular branching Y-structures with small nodules at the ends reflect the filling of intralobular bronchioles with inflammatory secretions, dilatation of bronchioles and thickening of their walls [24]

Таблица. Дифференциальный диагноз бронхиолита с КТ-паттерном «дерево в почках»

Table. Differential diagnosis of bronchiolitis with the “tree-in-bud” CT pattern

Тип бронхиолита <i>Type of bronchiolitis</i>	КТ-особенности <i>CT features</i>	Клинические особенности <i>Clinical features</i>
Аспирационный <i>Aspiration</i>	Часто локальный или мультифокальный процесс. Бронхо- и бронхиолоэктазы, фиброз (свидетельствуют о хронической аспирации) <i>Often local or multifocal process. Broncho- and bronchiolectasis, fibrosis (indicate chronic aspiration)</i>	Группы риска развития аспирации: - неврологические заболевания (инсульт, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз); - рак гортани; - заболевания пищевода (эзофагит с формированием стриктур, дивертикул, трахеопищеводный свищ, опухоли, ахалазия, большая диафрагмальная грыжа). Клинически — длительно продолжающийся кашель с прозрачной мокротой, бронхоспазм. Зачастую данные симптомы расцениваются как течение бронхиальной астмы или ХОБЛ, рефрактерных к терапии стероидами и бронходилататорами, вследствие чего характерна поздняя диагностика <i>Risk groups for aspiration:</i> - <i>neurological diseases (stroke, traumatic brain injury, multiple sclerosis);</i> - <i>laryngeal cancer</i> - <i>diseases of the esophagus (esophagitis with the formation of strictures, diverticulum, tracheoesophageal fistula, tumors, achalasia, large diaphragmatic hernia)</i> <i>Clinically — long-lasting cough with clear sputum, bronchospasm. Often, these symptoms are regarded as asthma or COPD that is refractory to therapy with steroids and bronchodilators, resulting in late diagnosis.</i>
Инфекционный <i>Infectious</i>	Асимметричный фокальный или мультифокальный процесс. Воспаление малых ДП → заполнение патологическим секретом бронхиол → центрилобулярные узелки различной плотности, паттерн «дерево в почках», утолщение стенок бронхов <i>Asymmetric focal or multifocal process. Inflammation of small airways → filling of bronchioles with pathological secretions → centrilobular nodules of varying density, “tree-in-buds” pattern, thickening of bronchial walls</i>	Неспецифические признаки респираторной вирусной инфекции (в том числе недавно перенесенной) + прогрессирующая одышка + сухой кашель. При наличии кавитаций и бронхиолоэктазов необходимо исключить микобактериоз <i>Nonspecific signs of a respiratory viral infection (including recent ones) + progressive shortness of breath + dry cough. In the presence of cavitation and bronchiectasis, it is necessary to exclude mycobacteriosis</i>

Продолжение таблицы. Дифференциальный диагноз бронхиолита с КТ-паттерном «дерево в почках»

Table continued. Differential diagnosis of bronchiolitis with the “tree-in-bud” CT pattern

<p>Диффузный панбронхиолит</p> <p><i>Diffuse panbronchiolitis</i></p>	<p>Центрилобулярные узелки, утолщение стенки бронхиол. Прогрессирование с формированием бронхоэктазов, кист, булл, «воздушных ловушек»</p> <p><i>Centrilobular nodules, thickening of the bronchiole wall. Progression with the formation of bronchiectasis, cysts, bullae, “air traps”</i></p>	<p>Встречается значительно реже остальных форм клеточного бронхиолита. Неуклонно прогрессирующий патологический процесс в верхних и нижних дыхательных путях неизвестной этиологии. Симптомы хронического синусита в сочетании с кашлем и постепенным нарастанием одышки. Свойственно инфицирование <i>P. aeruginosa</i> с КТ-картиной организующейся пневмонии</p> <p><i>It occurs much less frequently than other forms of cellular bronchiolitis. A steadily progressing pathological process in the upper and lower respiratory tract of unknown etiology. Symptoms of chronic sinusitis in combination with cough and gradual increase in shortness of breath. Infection with P. aeruginosa is typical with a CT picture of organizing pneumonia</i></p>
---	---	---

для дополнительного повреждающего действия вируса [20]. Также в патогенезе воспалительного ответа при новой коронавирусной инфекции предполагается участие системы комплемента: эпителий и гладкомышечные клетки дыхательных путей содержат рецепторы к анафилотоксинам С3а и С5а, обладающим провоспалительным действием, активирующим нейтрофилы, моноциты, макрофаги и эозинофилы [22]. Таким образом, гиперпродукция цитокинов приводит к развитию «цитокинового шторма» с учетом повреждения альвеол и развития эндотелиальной дисфункции, обуславливая тяжесть течения заболевания. Бронхиолит характеризуется воспалением и отеком малых дыхательных путей, гиперпродукцией слизи и некрозом эпителия. Вследствие чего происходит утолщение стенок бронхиол и сужение просвета, что приводит к бронхиоларной обструкции.

Поражение малых дыхательных путей вносит существенный вклад в тяжесть течения сочетанного легочного заболевания, при этом длительно клинически не проявляясь в силу анатомо-физиологических особенностей строения бронхиолы [19]. КТ служит методом выбора для подтверждения диагноза, позволяя оценить состояние структур вторичной доли, вовлеченной в патологический процесс. Для постинфекционного бронхиолита характерным КТ-паттерном является «дерево в почках» (рис. 4).

Учитывая клинические проявления (прогрессирующая одышка, тахипноэ, тахикардия, сухие свистящие хрипы) и КТ-паттерн «дерево в почках», мы проводили дифференциальный диагноз бронхиолита. Как видно из таблицы, данной КТ-визуализацией объединены три типа клеточного бронхиолита: аспирационный, инфекционный и диффузный панбронхиолит [24, 25].

Учитывая перенесенную новую коронавирусную инфекцию, у нашей пациентки наиболее

вероятна инфекционная природа бронхиолита. Особенностью данного клинического наблюдения является развитие инфекционного бронхиолита в рамках ПКС на исходно неблагоприятном фоне (наличие хронической дыхательной недостаточности вследствие длительного анамнеза табакокурения и развития ХОБЛ). Примечательно, что степень ДН минимальна, клинические проявления и ответ на терапию кислородом свидетельствуют, с одной стороны, в пользу централизации кровообращения, преобладания нарушений вентиляционно-перфузионного баланса, с другой стороны, у пациентки с нарушением ФВД по обструктивному типу отсутствуют явные признаки и гипоксемии, и гиперкапнии.

Выделение бронхиолита в ПКС имеет особое значение у пациентов с отягощенным бронхочечечным анамнезом и определяет необходимость своевременной диагностики и лечения, качество жизни и прогноз. Назначение стероидной терапии позволяет купировать основной симптом — одышку — и достичь положительной рентгенологической динамики. Основной эффект ГКС заключается в снижении уровня циркуляции провоспалительных цитокинов, уменьшении иммуноопосредованного повреждения органов и систем при новой коронавирусной инфекции [5]. Однако доказательная база по применению ГКС у пациентов с бронхиолитом в рамках ПКС в настоящее время отсутствует.

Заключение

Таким образом, постковидный синдром — актуальная проблема настоящего времени, масштабы которой оценить пока невозможно. В условиях реальной клинической практики заподозрить бронхиолит у пациентов с неспецифичной жалобой

на прогрессирующую одышку, отсутствием гипоксемии при длительном табакокурении, развитии хронической обструктивной болезни легких очень непросто. Сохранение и нарастание одышки после перенесенной инфекции COVID-19 требует тщательного дифференциального диагноза.

В диагностике бронхиолита помогает выявление характерного КТ-паттерна. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза инфекции COVID-19 и постковидного синдрома для совершенствования лечения, разработки комплексных программ реабилитации.

Литература / References

1. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 5. 25 January 2020 URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8
2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature*. 2023 May 5. (Online ahead of print). DOI: 10.1038/d41586-023-01559-z
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 17, утверждены Министерством здравоохранения РФ 14 декабря 2022 г. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines. Version 17, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation December 14 2022. (In Russ.)]. URL: rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
4. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Russian Federation. URL: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
5. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Коккина Н.И., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д. и др. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):19–28. [Ivaschkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Kokkina N.I., Dzakhaya N.L., Potshkverashvili N.D., et al. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):19–28. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). М.: Российское респираторное общество, 2014. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]. Moscow: Russian Respiratory Society, 2014. (In Russ.)].
7. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. October 6, 2021. URL: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
8. Abdel-Gawad M., Zaghloul M.S., Abd-Elsalam S., Hashem M., Lashen S.A., Mahros A.M., et al. Post-COVID-19 syndrome clinical manifestations: A systematic review. *Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022;21(2):115–20. DOI: 10.2174/1871523021666220328115818
9. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., Solis-Navarro L., Burgos F., Puppo H., et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–37. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
10. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., Li Q.Q., Xie H., Xu Q.F., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
11. Sebina I., Phipps S. The contribution of neutrophils to the pathogenesis of RSV bronchiolitis. *Viruses*. 2020;12(8):808. DOI: 10.3390/v12080808
12. van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., Wolthers K.C., et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368–73. DOI: 10.1038/nm1024
13. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol*. 2005;75(3):455–62. DOI: 10.1002/jmv.20288
14. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y., et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884–95. DOI: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
15. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., Tse H., Tsoi H.W., Cheng V.C., et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2063–71. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
16. Bianchi F., Bennett D., Alderighi L., Pieroni M., Refini R.M., Fossi A., et al. Coronavirus HKU1 infection with bronchiolitis, pericardial effusion and acute respiratory failure in obese adult female. *J Asthma*. 2021;58(8):1128–31. DOI: 10.1080/02770903.2020.1761981
17. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S., Abbafati C., Aerts J.G., Al-Aly Z., Ashbaugh C., Ballouz T., et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–15. DOI: 10.1001/jama.2022.18931
18. Florin T.A., Plint A.C., Zorc J.J. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30951-5
19. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Бронхиолиты взрослых. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005;2:11–7. [Avdeev S.N., Avdeeva O.E. Bronchiolitis of adults. Atmosphere. *Pulmonology and Allergology*. 2005;2:11–7. (In Russ.)].
20. Белевич С.Б., Белевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50–61. [Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
21. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulos D., Garlanda C., Ciceri F., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):343–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7
22. Carvelli J., Demaria O., Vély F., Batista L., Chouaki Benmansour N., Fares J., et al.; Explore COVID-19 IPH group; Explore COVID-19 Marseille Immunopole group. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*. 2020;588(7836):146–50. DOI: 10.1038/s41586-020-2600-6
23. Lee N.J., Do K.-H. Many faces of the centrilobular nodules: What should radiologists consider? *ECR 2017*. Poster number C-1781. DOI: 10.1594/ecr2017/C-1781
24. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Бабак С.Л., Горбунова М.В. КТ-признаки инфекционного бронхиолита. Руководство пользователя для клинициста. *Архивв внутренней медицины*. 2021;11(2):85–93. [Karnaushkina M.A., Strutyanskaya A.D., Babak S.L., Gorbunova M.V. Characteristics radiologic signs of infectious bronchiolitis. A practical approach for the general doctors. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):85–93. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-85-93
25. Berniker A.V., Henry T.S. Imaging of small airway diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1165–81. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.05.009

Сведения об авторах

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

Контактная информация: buklis_e_r@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Коккина Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kokina_n_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

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

Контактная информация: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Фельдшер Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Комарова Валерия Сергеевна — врач-терапевт ФГКУ «Поликлиника № 7 Федеральной службы безопасности Российской Федерации».

Контактная информация: erlichelina@yandex.ru; 127018, г. Москва, ул. Октябрьская, 49, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-1991>

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

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

Information about the authors

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

Contact information: buklis_e_r@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Departmental Head, Pulmonology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Mikhail V. Feldsherov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Valeriia S. Komarova — Physician, Polyclinic No. 7 of the Federal Security Service of the Russian Federation.

Contact information: erlichelina@yandex.ru; 127018, Moscow, Oktyabrskaya str., 49, bld. 1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-1991>

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

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 23.01.2023 Принята: 30.03.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 23.01.2023 Accepted: 30.03.2023 Published: 30.10.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



A Patient with 38 Years of Smoking History and Severe Shortness of Breath

Elvira R. Buklis¹, Natalia I. Kokina¹, Elena L. Bueverova^{1,*}, Mikhail V. Feldsherov¹, Valeriia S. Komarova¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Polyclinic No. 7 of the Federal Security Service of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of post-COVID bronchiolitis in an adult.

Key points. A 54-year-old female patient with a long history of smoking was hospitalized in the pulmonology department of the Clinic with a leading complaint of progressive shortness of breath after a COVID-19 infection. The diagnosis was established: bilateral bronchiolitis associated with a new coronavirus infection (SARS-CoV-2 polymerase chain reaction — positive); chronic obstructive pulmonary disease stage II according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), exacerbation. Against the background of the therapy, there was a significant positive dynamics in well-being and in CT-picture of bronchiolitis. The patient was discharged for outpatient follow-up treatment.

One of the most common symptoms of post-COVID syndrome is shortness of breath. Diagnosis of bronchiolitis, in which this symptom may be the only one, is difficult, especially in patients with a long history of smoking and the presence of comorbid pulmonary pathology.

Conclusion. A clinical case of bilateral bronchiolitis in the framework of the post-COVID syndrome is presented. The key to successful diagnosis of bronchiolitis is a thorough differential analysis of the totality of anamnestic and clinical laboratory data, as well as a characteristic CT pattern.

Keywords: post-COVID syndrome, bronchiolitis, computed tomography, steroid therapy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Buklis E.R., Kokina N.I., Bueverova E.L., Feldsherov M.V., Komarova V.S., Ivashkin V.T. A Patient with 38 Years of Smoking History and Severe Shortness of Breath. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):105–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113>

Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой

Э.Р. Буклис¹, Н.И. Кокина¹, Е.Л. Бueверова^{1,*}, М.В. Фельдшеров¹, В.С. Комарова², В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГКЗ «Поликлиника № 7 Федеральной службы безопасности Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение постковидного бронхиолита у взрослого.

Основные положения. Пациентка в возрасте 54 лет с длительным анамнезом табакокурения госпитализирована в пульмонологическое отделение Клиники с ведущей жалобой на прогрессирующую одышку после перенесенной инфекции COVID-19. Установлен диагноз: двусторонний бронхиолит, ассоциированный с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (ПЦР SARS-CoV-2 — положительная); хроническая обструктивная болезнь легких II стадии по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), обострение. На фоне проводимой терапии отмечена значительная положительная динамика в самочувствии и на снимках компьютерной томографии. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание.

Одним из самых распространенных симптомов постковидного синдрома служит одышка. Диагностика бронхиолита, при котором данный симптом может быть единственным, затруднена, особенно у пациентов с длительным анамнезом курения и наличием коморбидной легочной патологии.

Заключение. Представлен клинический случай двустороннего бронхиолита в рамках постковидного синдрома. Залогом успешной диагностики бронхиолита служит тщательный дифференциальный анализ совокупности анамнестических и клиничко-лабораторных данных, а также характерный КТ-паттерн.

Ключевые слова: постковидный синдром, бронхиолит, компьютерная томография, стероидная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буклис Э.Р., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Фельдшеров М.В., Комарова В.С., Ивашкин В.Т. Пациентка со стажем курения 38 пачка-лет и прогрессирующей одышкой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):105–113. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-105-113>

On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) announced the beginning of a pandemic of a new coronavirus infection COVID-19 [1]. Despite the fact that on May 5, 2023, the completion of its emergency phase was reported, the fight against the causative agent SARS-CoV-2 continues [2, 3]. According to official WHO statistics, 2,3061,960 confirmed cases of COVID-19 with 400,102 deaths were registered in the Russian Federation from January 3, 2020 to October 18, 2023 [4].

During the pandemic, the Clinic became one of the first university structures repurposed for the treatment of a new coronavirus infection. Under the leadership of Academician V.T. Ivashkin, key features of COVID-19-associated pneumonia were identified, a combination of steroid therapy with anticoagulants was used for the first time, which made it possible to achieve positive dynamics of CT on days 8–10 and a tendency to decrease hospital mortality [5]. The staff of the Clinic and the department continue to analyze the accumulated experience of managing such patients with a variety of organ and system lesions. Currently, special attention is paid to the understanding of clinical cases with multifaceted manifestations of post-COVID syndrome, one of which, in our opinion, is bronchiolitis. We are presenting a clinical case.

Patient B., female, 54 years old, was admitted to the Clinic with complaints of progressive shortness of breath during exercise, paroxysmal unproductive cough and pronounced general weakness. The severity of the leading complaint – dyspnea – according to the mMRC scale (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) corresponded to grade II [6]. The patient had had a long history of tobacco smoking (38 years of 20 cigarettes a day): the index of a smoking person – 240, the index of a pack – 38 years, which corresponds to a high risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

In 2017, the patient first sought medical help at her place of residence with a complaint of an unproductive cough and was diagnosed with chronic bronchitis. Treatment with protected ampicillin and mucolytics with a positive effect was carried out. In June 2020, she noted the appearance of shortness of breath and an unproductive cough. According to computed tomography of the chest organs, bullous emphysema was detected on an outpatient basis. Deterioration occurred in June 2021 in the form of an increase in previous symptoms. According to spirometry, bronchial obstruction was detected: forced vital capacity of the lungs (FVC) – 90 %, volume of forced exhalation per 1 second (FEV1) – 65 %, FEV1/VC (Tiffno index) – 69 %. Taking

into account a long history of smoking, a clinical diagnosis was made: COPD, stage II according to GOLD (moderate course: Tiffno index < 70 %, FEV1 from the proper 50 % ≤ FEV1 < 80 %), emphysema. Against the background of the prescribed basic therapy (M-holinoblocker, beta2-agonist, topical glucocorticosteroid (GCS), as well as nebulizer – combined bronchodilator, mucolytic), well-being improved, shortness of breath decreased.

In October 2021, the patient noted an increase in body temperature to 38 °C, loss of sense of smell, increased shortness of breath, cough, pronounced general weakness. The RNA of the SARS-CoV-2 virus was isolated by PCR, and a new coronavirus infection was diagnosed. She was receiving antibiotics (macrolide + respiratory fluoroquinolone) on an outpatient basis for 7 days, symptomatic therapy, against which the body temperature returned to normal, shortness of breath, cough and general weakness decreased.

Deterioration of health occurred in November 2021, when she noted an increase in shortness of breath, cough, and general weakness. According to CT scans of the chest organs, areas of mosaic density of the pulmonary parenchyma were noted. A diagnosis was made: COPD, emphysematous variant, bronchiolitis, and steroid therapy was recommended, which the patient did not take. Due to the persistence of the above complaints, she applied for a consultation at the Clinic in January 2022 and was hospitalized in the Pulmonology Department.

On objective examination: general condition of moderate severity, clear consciousness, body temperature 36.8 °C, body mass index (BMI) – 27.7 kg/m². The skin and visible mucous membranes were pale pink, moderately moist, clean. The cervical veins were not swollen. There was no peripheral edema. Lymph nodes were not palpated. The frequency of respiratory movements – 22 per minute, saturation when breathing atmospheric air – 96 %. The thorax was conical in shape. With percussion, the lungs emitted a box sound. With auscultation of the lungs, breathing was hard, scattered dry wheezing. The boundaries of relative cardiac dullness: right – at the right edge of the sternum, left – in the V intercostal space along the mid-clavicular line, upper – at the level of third rib. The heart tones were rhythmic. Heart rate (HR) and pulse – 90 beats per minute. Blood pressure – 140/90 mmHg. The abdomen was soft, painless in all departments. The liver did not protrude from under the edge of the costal arch. The spleen was not enlarged. There were no symptoms of irritation of the peritoneum. The symptom of pounding

was negative on both sides. Urination was free, painless. The stool was regular, decorated. Based on complaints, anamnesis data, objective examination, a preliminary diagnosis was formulated: post-COVID syndrome: bilateral bronchiolitis associated with a new coronavirus infection (October 2021, PCR SARS-CoV-2 positive), COPD of stage II by GOLD, moderate severity, exacerbation, respiratory failure of I degree, emphysema of the lungs. Taking into account the patient's main complaint of shortness of breath during exercise, the circle of differential diagnosis included congestive chronic heart failure, COPD, bronchial asthma, interstitial lung diseases, bronchiolitis, pneumonia, thromboembolism of the branches of the pulmonary artery.

In the general blood test, an increase in ESR to 24 mm/hour was noted, eosinophils were within the normal range; in the biochemical blood test, moderate cytolytic (the patient has a history of chronic hepatitis B), dyslipidemia, the level of C-reactive protein – at the upper limit of the norm; coagulogram (including D-dimer), the level of immunoglobulin E – within normal values. In the clinical analysis of sputum, leukocytes were 10–25 in the visual field, there were many alveolar macrophages, Kurshman spirals – 1–2 in the visual field. Electrocardiography recorded sinus tachycardia with a heart rate of 100 beats per minute. According to the study of the function of external respiration (FER), a disorder of an obstructive type was detected (FVC – 82 %, FEV1 – 62 %, Tiffno index – 67 %), the bronchodilation test was negative. Echocardiography revealed a compaction of the walls of the aorta, the chambers of the heart were not dilated, the ejection fraction was 64 %, the systolic pressure in the pulmonary artery – 20 mmHg. Thus, congestive chronic heart failure, pulmonary embolism, bronchial asthma were excluded from the circle of differential diagnosis.

According to CT scans of the chest organs, a pattern was determined that testified in favor of bronchiolitis (Fig. 1).

Taking into account the clinical picture, the results of laboratory and instrumental studies, the patient was diagnosed with: Combined diseases:

1. Post-COVID syndrome: bilateral bronchiolitis associated with a new coronavirus infection. Background disease: New coronavirus infection in October 2021 (positive SARS-CoV-2 PCR). 2. COPD, stage II by GOLD, moderate severity, exacerbation. Complication: Respiratory failure of stage 1. Pulmonary emphysema. Concomitant diseases: Chronic hepatitis B. Hypertension, degree 1. The patient was prescribed: intravenous drip of the GCS (dexamethasone); bronchodilator eufillin; nebulizer therapy (combined bronchodilator berodual, mucolytic ambroxol and topical GCS budesonide); oxygen, as well as proton pump inhibitor omeprazole, taking into account the steroid therapy. Against the background of the therapy, the state improved significantly, the degree of shortness of breath corresponded to grade 0–I on the mMRC

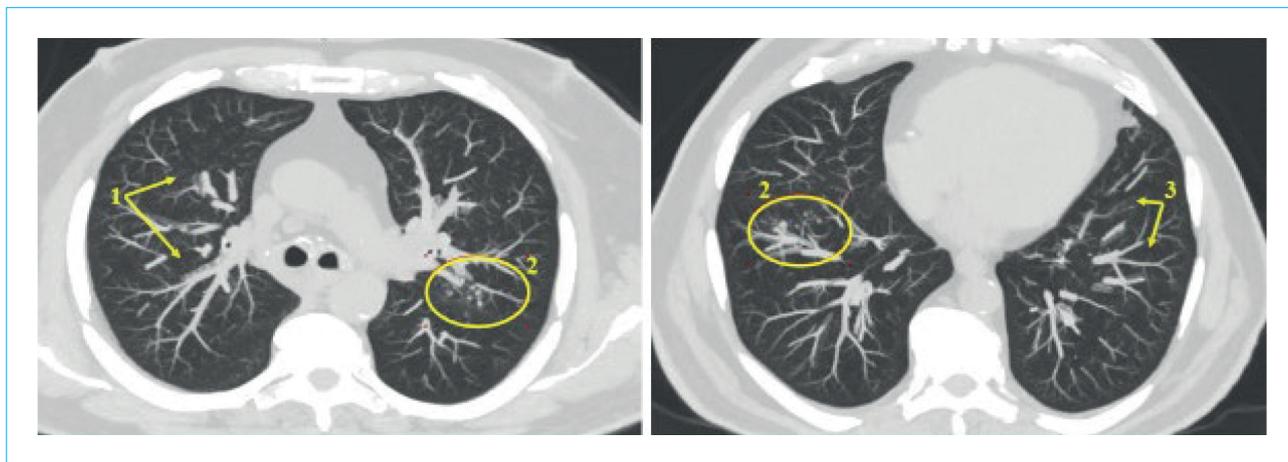


Figure 1. CT scan of the chest organs of Patient B., 54 years old. Multiple centrilobular foci of the “ground glass” type are identified (a slight increase in the density of lung tissue as a result of interstitial inflammation while maintaining the visibility of the walls of blood vessels and bronchi in the area of changes) with unclear contours (1), Y-structures with small nodules at the ends (2), uneven “mosaic” pneumatization of the lungs (a combination of areas of increased and decreased density of lung tissue with obstruction of the small airways) (3)

Рисунок 1. КТ органов грудной клетки пациентки Б., 54 лет. Определяются множественные центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» (незначительное повышение плотности легочной ткани в результате интерстициального воспаления с сохранением видимости стенок сосудов и бронхов в зоне изменений) с нечеткими контурами (1), Y-структуры с мелкими узелками на концах (2), неравномерная «мозаичная» пневматизация легких (сочетание участков повышенной и пониженной плотности легочной ткани при обструкции малых дыхательных путей) (3)

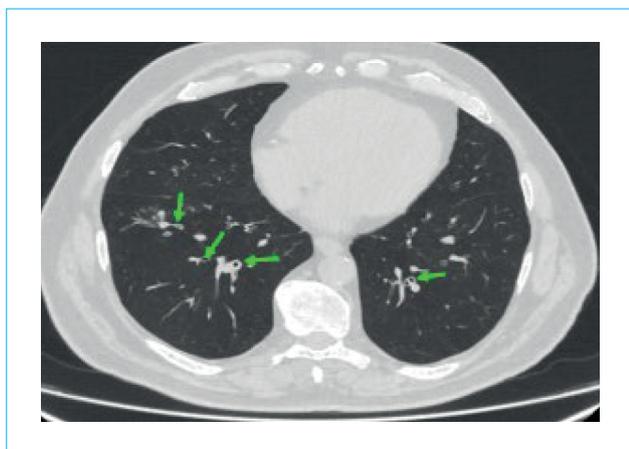


Figure 2. CT image of the chest organs of Patient B., 54 years old, in dynamics. There is a disappearance of “ground glass” areas and an almost complete disappearance of the CT pattern of bronchiolitis. Green arrows indicate thickened bronchial walls

Рисунок 2. КТ-картина органов грудной клетки пациентки Б., 54 лет, в динамике. Отмечается исчезновение участков «матового стекла», практически полное исчезновение КТ-паттерна бронхиолита. Зелёные стрелки указывают на утолщённые бронхиальные стенки

scale. A month later, positive dynamics was noted in the CT picture (Fig. 2). The patient was given recommendations (to give up smoking, take basic therapy with a combination of olodaterol and tiotropium bromide; continue dynamic monitoring).

Discussion of the features of clinical case

The pathological effects of the SARS-CoV-2 virus on the human body continue even after acute infection, regardless of its severity, affecting the ability to work and quality of life. According to the WHO proposal, post-COVID syndrome (PCS) is a condition that occurs in individuals after infection with SARS-CoV-2, usually three months after the onset of COVID-19, or in individuals with suspected new coronavirus infection, with symptoms that last at least two months and cannot be explained by an alternative diagnosis [7]. Currently, there are few large clinical studies that help determine the diagnostic criteria and management strategy for patients with PCS [8].

In most cases, shortness of breath is considered within the framework of the PCS as a symptom of a decrease in FER against the background of residual phenomena of organizing pneumonia or the development of fibrosis [9, 10]. However, as the experience of clinicians shows, the respiratory target for SARS-CoV-2 is not only the alveolus, but also the bronchiole [11]. Interestingly, the first description

of bronchiolitis associated with coronavirus dates back to 2004, when Dutch researchers isolated a new HCoV-NL63 coronavirus (Human coronavirus NL63) from a seven-month-old child with bronchiolitis [12]. In 2005, scientists at the University of Hong Kong isolated a new human coronavirus HCoV-HKU1 (Human coronavirus HKU1) from a 71-year-old patient with acute respiratory disease. The majority of patients with HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 viruses had symptoms of bronchiolitis and pneumonia [13–15].

F. Bianchi et al. described a case of bronchiolitis was described in a 61-year-old obese Italian woman (BMI – 41.66 kg/m²) hospitalized with acute respiratory failure in the emergency department of the University Hospital of Siena in January 2020 with a 3-week history of shortness of breath and dry cough. The clinical picture of bronchiolitis was confirmed by CT of the chest organs, a coronavirus was detected by PCR, and the HKU1 genotype (HCoV-HKU1) was identified during subsequent typing [16].

In October 2022, the results of the analysis of 54 studies and two databases of medical records were published ($n = 1.2$ million people from 22 countries, including Russia, who had symptoms of SARS-CoV-2 infection). Three months after the illness, the main three groups of post-COVID complaints continued to be registered: respiratory (shortness of breath, cough, etc.) – 3.7 %, constant fatigue with bodily pain or mood swings – 3.2 %, cognitive problems – 2.2 % [17].

The prevalence of bronchiolitis within the framework of PCS is unknown. The long-established fact of the tropicity of respiratory viruses to ciliated cells and Clara cells suggests the involvement of bronchioles in the multicomponent pathogenesis of respiratory manifestations of a new coronavirus infection [18]. The share of small airways (terminal and respiratory bronchioles), as is known, accounts for only 20 % of the total resistance of airways [19], which may explain the asymptomatic course of bronchiolitis in the early stages and the duration of clinical manifestations within the framework of PCS. The suspected pathogenesis of bronchiolitis associated with COVID-19 infection is shown in Figure 3.

The structural features of bronchioles (small airways with a diameter of less than 2 mm) consist in the absence of cartilaginous rings and mucous glands. The epithelial lining has a smaller thickness than in cartilaginous bronchi, consists of cylindrical ciliated cells and secretory Clara cells, characterized by high metabolic activity. Under the epithelium lies a thin layer of its own plate of the mucous membrane, muscle and connective tissue membrane, performing a supporting function. There are a large number of thin-walled vessels in the walls of bronchioles, forming a capillary network at the level of respiratory bronchioles. The entrance gate

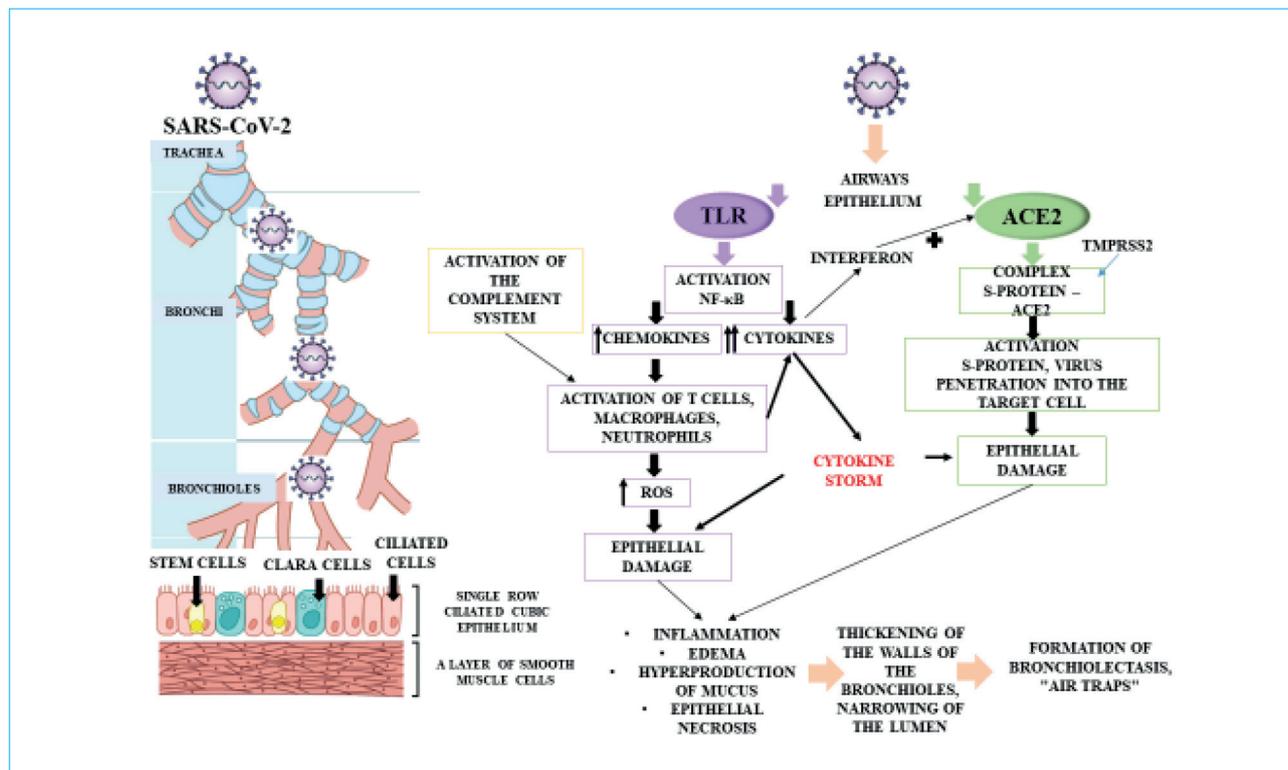


Figure 3. Scheme of the structure of bronchioles and the expected pathogenesis of bronchiolitis during a new coronavirus infection (according to [20, 21] with modifications). SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; TLR – Toll-like receptors; NF-κB – nuclear factor kappa bi; ROS – reactive oxygen species; ACE2 receptor – angiotensin-converting enzyme 2 receptor; TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2; S-protein – spike protein

Рисунок 3. Схема строения бронхиол и предполагаемый патогенез бронхиолита при новой коронавирусной инфекции (по [20, 21] с изменениями). SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2; TLR (Toll-like receptor) – Толл-подобные рецепторы; NF-κB (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа би; ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; ACE2 receptor (angiotensin-converting enzyme 2) – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2; TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) – трансмембранная сериновая протеаза 2; S-protein – спайковый белок

for SARS-CoV-2 is, first of all, the epithelium of airways. On the one hand, the virus interacts with specialized TLR that recognize SARS-CoV-2 and trigger the mechanism of nonspecific protection of the body through the activation of transcription NF-κB. Activated epithelial cells begin to synthesize cytokines, including chemokines, which have a chemoattracting effect. As a result, macrophages and polymorphonuclear leukocytes (neutrophils, etc.) are attracted to the site of virus introduction, which activate, phagocytize, secrete pro-inflammatory mediators, lead to an increase in the formation of ROS, thus triggering the mechanism of damage to epithelial cells. On the other hand, the coronavirus spike protein binds to the ACE2 receptor, which is highly expressed on epithelial cells of airways. This complex undergoes the proteolysis of TMPRSS2, which leads to the cleavage of ACE2 and activation of the spike protein, contributing to the penetration of the virus into the target cell, damaging it.

Interferon stimulates the ACE2 gene, thereby opening up opportunities for additional damaging effects of the virus [20]. The complement system is also assumed to be involved in the pathogenesis of the inflammatory response in a new coronavirus infection: the epithelium and smooth muscle cells of airways contain receptors for anaphylotoxins C3a and C5a, which have a pro-inflammatory effect, activating neutrophils, monocytes, macrophages and eosinophils [22]. Thus, hyperproduction of cytokines leads to the development of a cytokine storm, taking into account damage to the alveoli and the development of endothelial dysfunction, causing the severity of the course of the disease. Bronchiolitis is characterized by inflammation and edema of small airways, hyperproduction of mucus and necrosis of the epithelium. As a result, there is a thickening of the walls of the bronchioles and a narrowing of the lumen, which leads to bronchiolar obstruction.

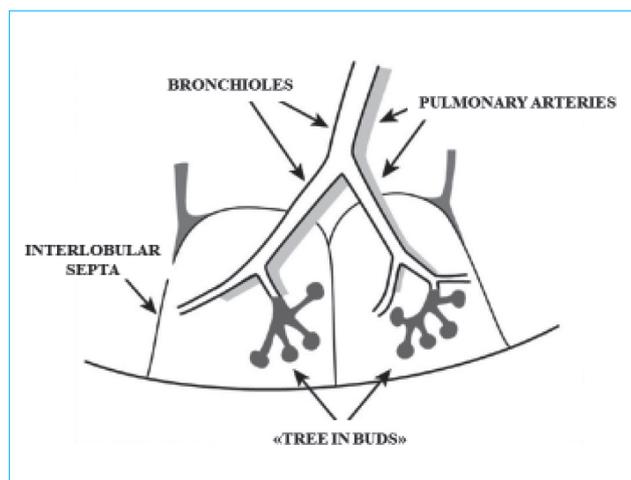


Figure 4. Scheme of the “tree-in-buds” CT pattern (according to [23], with modifications). The name of the symptom is associated with the external similarity of the CT image to a branch of a flowering tree. Centrilobular branching Y-structures with small nodules at the ends reflect the filling of intralobular bronchioles with inflammatory secretions, dilatation of bronchioles and thickening of their walls [24]

Рисунок 4. Схема КТ-паттерна «дерево в почках» (по [23], с изменениями). Название симптома связано с внешней схожестью КТ-картины с веточкой цветущего дерева. Центрилобулярные ветвящиеся Y-структуры с мелкими узелками на концах отражают наполнение внутрилобуловых бронхиол воспалительным секретом, дилатацию бронхиол и утолщение их стенок [24]

Table. Differential diagnosis of bronchiolitis with the “tree-in-bud” CT pattern

Таблица. Дифференциальный диагноз бронхиолита с КТ-паттерном «дерево в почках»

Type of bronchiolitis <i>Тип бронхиолита</i>	CT features <i>КТ-особенности</i>	Clinical features <i>Клинические особенности</i>
Aspiration <i>Аспирационный</i>	Often local or multifocal process. Broncho- and bronchiolectasis, fibrosis (indicate chronic aspiration) <i>Часто локальный или мультифокальный процесс. Бронхо- и бронхиолоэктазы, фиброз (свидетельствуют о хронической аспирации)</i>	Risk groups for aspiration: - neurological diseases (stroke, traumatic brain injury, multiple sclerosis); - laryngeal cancer - diseases of the esophagus (esophagitis with the formation of strictures, diverticulum, tracheoesophageal fistula, tumors, achalasia, large diaphragmatic hernia) Clinically – long-lasting cough with clear sputum, bronchospasm. Often, these symptoms are regarded as asthma or COPD that is refractory to therapy with steroids and bronchodilators, resulting in late diagnosis. <i>Группы риска развития аспирации:</i> - неврологические заболевания (инсульт, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз); - рак гортани; - заболевания пищевода (эзофагит с формированием стриктур, дивертикул, трахеопищеводный свищ, опухоли, ахалазия, большая диафрагмальная грыжа). <i>Клинически – длительно продолжающийся кашель с прозрачной мокротой, бронхоспазм. Зачастую данные симптомы расцениваются как течение бронхиальной астмы или ХОБЛ, рефрактерных к терапии стероидами и бронходилататорами, вследствие чего характерна поздняя диагностика</i>
Infectious <i>Инфекционный</i>	Asymmetric focal or multifocal process. Inflammation of small airways → filling of bronchioles with pathological secretions → centrilobular nodules of varying density, “tree-in-buds” pattern, thickening of bronchial walls <i>Асимметричный фокальный или мультифокальный процесс. Воспаление малых ДП → заполнение патологическим секретом бронхиол → центрилобулярные узелки различной плотности, паттерн «дерево в почках», утолщение стенок бронхов</i>	Nonspecific signs of a respiratory viral infection (including recent ones) + progressive shortness of breath + dry cough. In the presence of cavitation and bronchiectasis, it is necessary to exclude mycobacteriosis <i>Неспецифические признаки респираторной вирусной инфекции (в том числе недавно перенесенной) + прогрессирующая одышка + сухой кашель. При наличии кавитаций и бронхоэктазов необходимо исключить микобактериоз</i>

Table continued. Differential diagnosis of bronchiolitis with the “tree-in-bud” CT pattern

Продолжение таблицы. Дифференциальный диагноз бронхиолита с КТ-паттерном «дерево в почках»

<p>Diffuse panbronchiolitis</p> <p><i>Диффузный панбронхиолит</i></p>	<p>Centrilobular nodules, thickening of the bronchiole wall. Progression with the formation of bronchiectasis, cysts, bullae, “air traps”</p> <p><i>Центрилобулярные узелки, утолщение стенки бронхиол. Прогрессирование с формированием бронхоэктазов, кист, булл, «воздушных ловушек»</i></p>	<p>It occurs much less frequently than other forms of cellular bronchiolitis. A steadily progressing pathological process in the upper and lower respiratory tract of unknown etiology. Symptoms of chronic sinusitis in combination with cough and gradual increase in shortness of breath. Infection with <i>P. aeruginosa</i> is typical with a CT picture of organizing pneumonia</p> <p><i>Встречается значительно реже остальных форм клеточного бронхиолита. Неуклонно прогрессирующий патологический процесс в верхних и нижних дыхательных путях неизвестной этиологии. Симптомы хронического синусита в сочетании с кашлем и постепенным нарастанием одышки. Свойственно инфицирование <i>P. aeruginosa</i> с КТ-картиной организующейся пневмонии</i></p>
---	---	--

The lesion of small airways makes a significant contribution to the severity of the course of the combined pulmonary disease, while not being clinically manifested for a long time due to the anatomical and physiological features of the structure of the bronchiole [19]. CT serves as a method of choice for confirming the diagnosis, allowing to assess the state of the structures of the secondary lobule involved in the pathological process. For postinfectious bronchiolitis, the characteristic CT pattern is a “tree in buds” (Fig. 4).

Taking into account the clinical manifestations (progressive dyspnea, tachypnea, tachycardia, dry wheezing) and the “tree-in-buds” CT pattern, we performed a differential diagnosis of bronchiolitis. As can be seen from Table 1, this CT imaging combines three types of cellular bronchiolitis: aspiration, infectious and diffuse panbronchiolitis [24, 25].

Given the new coronavirus infection, our patient is most likely to have an infectious nature of bronchiolitis. The peculiarity of this clinical case is the development of infectious bronchiolitis within the framework of PCS on an initially unfavorable background (the presence of chronic respiratory failure due to a long history of smoking and the development of COPD). It is noteworthy that the degree of respiratory failure is minimal, clinical manifestations and response to oxygen therapy indicate, on the one hand, in favor of the centralization of blood circulation, the predominance of violations of the ventilation-perfusion balance, on the other hand, a patient with an obstructive type of FER has no obvious signs of hypoxemia and hypercapnia.

The isolation of bronchiolitis in PCS is of particular importance in patients with a burdened bronchopulmonary history and determines the need for timely diagnosis and treatment, quality of life and prognosis. The appointment of steroid therapy allows you to stop the main symptom – shortness of breath – and achieve positive radiological dynamics. The main effect of GCS is a decrease in the level of circulation of proinflammatory cytokines, a decrease in immune-mediated damage to organs and systems in a new coronavirus infection [5]. However, there is currently no evidence base for the use of GCS in patients with bronchiolitis within the framework of PCS.

Conclusion

Thus, post-COVID syndrome is an urgent problem of the present time, the scale of which cannot be estimated yet. In real clinical practice, it is very difficult to suspect bronchiolitis in patients with a nonspecific complaint of progressive shortness of breath, the absence of hypoxemia with prolonged smoking, and the development of COPD. The persistence and increase of shortness of breath after a COVID-19 infection requires a thorough differential diagnosis. In the diagnosis of bronchiolitis, the identification of a characteristic CT pattern helps. It is necessary to further study the pathogenesis of COVID-19 infection and post-COVID syndrome to improve treatment and develop comprehensive rehabilitation programs.

References / Литература

1. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 5. 25 January 2020 URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8
2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature*. 2023 May 5. (Online ahead of print). DOI: 10.1038/d41586-023-01559-z
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 17, утверждены Министерством здравоохранения РФ 14 декабря 2022 г. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines. Version 17, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation December 14 2022. (In Russ.)]. URL: rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
4. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Russian Federation. URL: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
5. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Коккина Н.И., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д. и др. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):19–28. [Ivaschkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Kokkina N.I., Dzakhaya N.L., Potkhverashvili N.D., et al. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):19–28. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). М.: Российское респираторное общество, 2014. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]. Moscow: Russian Respiratory Society, 2014. (In Russ.)].
7. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. October 6, 2021. URL: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
8. Abdel-Gawad M., Zaghloul M.S., Abd-Elsalam S., Hashem M., Lashen S.A., Mahros A.M., et al. Post-COVID-19 syndrome clinical manifestations: A systematic review. *Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022;21(2):115–20. DOI: 10.2174/1871523021666220328115818
9. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., Solis-Navarro L., Burgos F., Puppo H., et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–37. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
10. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., Li Q.Q., Xie H., Xu Q.F., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
11. Sebina I., Phipps S. The contribution of neutrophils to the pathogenesis of RSV bronchiolitis. *Viruses*. 2020;12(8):808. DOI: 10.3390/v12080808
12. van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., Wolthers K.C., et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368–73. DOI: 10.1038/nm1024
13. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol*. 2005;75(3):455–62. DOI: 10.1002/jmv.20288
14. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y., et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884–95. DOI: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
15. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., Tse H., Tsoi H.W., Cheng V.C., et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2063–71. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
16. Bianchi F., Bennett D., Alderighi L., Pieroni M., Refini R.M., Fossi A., et al. Coronavirus HKU1 infection with bronchiolitis, pericardial effusion and acute respiratory failure in obese adult female. *J Asthma*. 2021;58(8):1128–31. DOI: 10.1080/02770903.2020.1761981
17. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S., Abbafati C., Aerts J.G., Al-Aly Z., Ashbaugh C., Ballouz T., et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–15. DOI: 10.1001/jama.2022.18931
18. Florin T.A., Plint A.C., Zorc J.J. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30951-5
19. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Бронхиолиты взрослых. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005;2:11–7. [Avdeev S.N., Avdeeva O.E. Bronchiolitis of adults. Atmosphere. *Pulmonology and Allergology*. 2005;2:11–7. (In Russ.)].
20. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50–61. [Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
21. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulos D., Garlanda C., Cicceri F., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):343–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7
22. Carvelli J., Demaria O., Vély F., Batista L., Chouaki Benmansour N., Fares J., et al.; Explore COVID-19 IPH group; Explore COVID-19 Marseille Immunopole group. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*. 2020;588(7836):146–50. DOI: 10.1038/s41586-020-2600-6
23. Lee N.J., Do K.-H. Many faces of the centrilobular nodules: What should radiologists consider? *ECR 2017*. Poster number C-1781. DOI: 10.1594/ecr2017/C-1781
24. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Бабак С.Л., Горбунова М.В. КТ-признаки инфекционного бронхита. Руководство пользователя для клинициста. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):85–93. [Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D., Babak S.L., Gorbunova M.V. Characteristics radiologic signs of infectious bronchiolitis. A practical approach for the general doctors. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):85–93. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-85-93
25. Berniker A.V., Henry T.S. Imaging of small airway diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1165–81. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.05.009

Information about the authors

Elvira R. Buklis — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: buklis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Departmental Head, Pulmonology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Mikhail V. Feldsherov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Valeriia S. Komarova — Physician, Polyclinic No. 7 of the Federal Security Service of the Russian Federation.
Contact information: erlichelina@yandex.ru;
127018, Moscow, Oktyabrskaya str., 49, bld. 1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-1991>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Сведения об авторах

Буклис Эльвира Рифовна — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: buklis_e_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

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

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

Фельдшеров Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Комарова Валерия Сергеевна — врач-терапевт ФГКУ «Поликлиника № 7 Федеральной службы безопасности Российской Федерации».
Контактная информация: erlichelina@yandex.ru;
127018, г. Москва, ул. Октябрьская, 49, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-1991>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Submitted: 23.01.2023 Accepted: 30.03.2023 Published: 30.10.2023
Поступила: 23.01.2023 Принята: 30.03.2023 Опубликовано: 30.10.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Информация о 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

Information about the 29th United Russian Gastroenterology Week

Arkady A. Sheptulin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

С 26 по 28 сентября 2023 г. в Москве под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики, Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) по направлению «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук (РАН) и ООО «Гастро» в Конгресс-центре Центра международной торговли в очном режиме проходила 29-я Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (ОРГН). В ее работе приняли участие 950 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, хирургов, колопроктологов, эндоскопистов, онкологов, диетологов и др.) из Российской Федерации и стран СНГ.

Одновременно заседания проходили в четырех залах. В ходе ОРГН было проведено 47 симпозиумов, пленарных сессий и секционных заседаний, заслушаны 202 устных доклада и представлено 28 стендовых докладов. Спонсорами и партнерами 29-й ОРГН выступили 45 фармацевтических компаний. Информационная поддержка была оказана 19 издательствами и изданиями, в том числе «Российским журналом гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». В рамках ОРГН была организована выставка, посетив которую можно было получить информацию о новых лекарственных препаратах и медицинской технике.

На пленарных сессиях обсуждались актуальные проблемы заболеваний желудка и двенадцатиперстной

кишки (в частности, особенности язвенных поражений при новой коронавирусной инфекции), важные аспекты эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (современные подходы к выбору схем эрадикации), вопросы экспериментальной патологии, новые возможности диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (в частности, место биологической терапии), особенности ведения пациентов с запорами, перспективы совершенствования диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта и поджелудочной железы, факторы риска и вопросы ранней диагностики злокачественных новообразований органов пищеварительной системы (значение атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки в развитии рака желудка, современные возможности канцерпревенции), актуальные проблемы детской гастроэнтерологии (особенности патогенеза, диагностики и лечения синдрома холестаза и синдрома мальабсорбции).

Большое внимание уделялось проблеме коморбидности в гастроэнтерологии, сочетанию между собой заболеваний органов пищеварения (в частности, функциональных) и болезней других органов и систем организма. Детально обсуждались вопросы, касающиеся патогенеза и особенностей клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ее связи с бронхиальной астмой и сахарным диабетом, лечения резистентных форм заболевания. Рассматривались различные аспекты патогенеза синдрома раздраженного кишечника (в частности, значение депрессии в его развитии), особенности клинической картины синдрома раздраженного кишечника после перенесенной



Рисунок 1. На одном из симпозиумов 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели

Figure 1. At one of the symposiums of the 29th United Russian Gastroenterological Week

инфекции COVID-19, современные подходы к его лечению. Оценивались состояние кишечной микробиоты, роль ее нарушений в развитии различных гастроэнтерологических заболеваний и возможности их коррекции при применении пробиотиков.

Значительное внимание в докладах уделялось заболеваниям печени: неалкогольной жировой болезни печени, алкогольной болезни печени, стеатогепатитам смешанной этиологии, лекарственным поражениям печени, внутрипеченочному холестазу и поражениям печени после инфекции COVID-19. Рассматривались вопросы развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени, ее сочетание с саркопеническим ожирением, современные подходы к ее лечению (прежде всего диетотерапии).

Президентом РГА академиком РАН **В.Т. Ивашкиным** (Москва) были прочитаны лекции мастер-класса, посвященные базовым патофизиологическим механизмам коморбидной патологии и мультитаргетной терапии синдрома раздраженного кишечника.

В рамках ОРГН состоялся симпозиум, посвященный 90-летию со дня рождения бывшего заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова член-корреспондента РАМН А.Л. Гребенева, доклады на котором сделали его ученики. Профессор **А.А. Шентулин** (Москва) рассказал об основных этапах жизненного пути и научной деятельности А.Л. Гребенева. Профессор **А.С. Трухманов** (Москва) охарактеризовал пионерские исследования А.Л. Гребенева по изучению патогенеза, диагностике

и лечению заболеваний пищевода (ахалазии кардии, грыж пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). Доцент **Т.Л. Лапина** (Москва) представила основные результаты исследований А.Л. Гребенева в области заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (хронического гастрита, язвенной болезни, опухолей желудка). Доцент **А.В. Охлобыстин** (Москва) охарактеризовал вклад А.Л. Гребенева в изучение заболеваний поджелудочной железы (синдрома внешнесекреторной панкреатической недостаточности, хронического панкреатита).

Кроме того, был проведен круглый стол друзей «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», со дня основания которого в 2023 г. исполнилось 30 лет. Доцент **Т.Л. Лапина** (Москва) рассказала о прошлом, настоящем и будущем «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». Сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **В.Р. Гречишников** (Москва) и **А.В. Богачева** (Москва) изложили принципы написания научных статей, основы публикационной этики в мире цифровых технологий. Полученная информация поможет молодому ученому написать научную статью, которую примут в высокорейтинговый журнал.

27 сентября 2023 г. состоялось объединенное заседание профильной комиссии Минздрава РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин**



Рисунок 2. Обсуждение стендовых докладов

Figure 2. Discussion of poster presentations



(Москва) представил отчет о ее работе и изложил основные задачи, стоящие перед гастроэнтерологической службой Российской Федерации по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения.

В соответствии с поручением Минздрава России был проведен сравнительный анализ динамики смертности от основных заболеваний органов пищеварения (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первую половину 2023 г. по сравнению с аналогичным периодом 2022 г. в следующих федеральных округах: Уральском, Северо-Западном, Приволжском, Сибирском и Центральном.

Как свидетельствовала проведенная оценка, в большинстве федеральных округов (за исключением Северо-Западного и Центрального) за первую половину 2023 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года было отмечено повышение показателей общей смертности от заболеваний органов пищеварения (от 0,5 % в Южном федеральном округе до 6,4 % в Приволжском федеральном округе).

В Уральском и Южном федеральных округах наблюдалось повышение показателей смертности от язвенной болезни (от 3,2 % в Южном федеральном округе до 4,3 % в Уральском федеральном округе). В Уральском, Южном, Приволжском и Сибирском федеральных округах было выявлено повышение уровня смертности от заболеваний

печени (от 2,9 % в Южном федеральном округе до 9,4 % в Уральском федеральном округе). Наконец, в Южном, Центральном и Приволжском федеральных округах было отмечено повышение показателей смертности от заболеваний поджелудочной железы (соответственно на 2,3 % в Южном и на 20,8 % в Приволжском федеральных округах).

В качестве причин повышения показателей смертности от болезней органов пищеварения в упомянутых федеральных округах указывались: высокий уровень потребления алкоголя (в частности, в Алтайском крае и Иркутской области); низкая санитарная грамотность населения; поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью; тяжелая сопутствующая патология; недостаточный охват гастроэнтерологических больных (прежде всего язвенной болезнью и болезнями печени) диспансерным наблюдением; другие организационные проблемы.

В то же время было отмечено снижение общих показателей смертности населения от болезней органов пищеварения, а также показателей смертности от язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы в Северо-Западном федеральном округе. Комментируя положительную динамику показателей смертности, в частности от язвенной болезни, главный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа профессор **А.Ю. Барановский** (Санкт-Петербург) объяснил это увеличением числа учебных форумов, посвященных заболеваниям, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, а также более частым тестированием на наличие хеликобактерной инфекции



Рисунок 3. Главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации В.Т. Ивашкин на объединенном заседании профильной комиссии МЗ РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

Figure 3. Chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation V.T. Ivashkin at a joint meeting of the specialized commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction of “Gastroenterology” and the main gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

при проведении эндоскопических исследований с последующей эрадикацией.

Среди организационных проблем, препятствующих снижению смертности от заболеваний органов пищеварения, в отчетах главных внештатных гастроэнтерологов федеральных округов были указаны следующие: недостаточная укомплектованность кадрами (в частности, врачами-гастроэнтерологами и эндоскопистами), особенно в амбулаторно-поликлиническом звене, недостаточная обеспеченность гастроэнтерологическими койками, нехватка аппаратуры (в частности, эндоскопической), не очень высокий уровень подготовки врачей общей практики и терапевтов, у которых нередко лечатся больные гастроэнтерологического профиля (в частности, язвенной болезнью), недостаточная продолжительность времени, отводимого гастроэнтерологу на прием одного больного.

В 2023 г. продолжалась работа по подготовке и пересмотру клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. В настоящее время действующими являются клинические рекомендации по вирусному гепатиту С,

циррозу и фиброзу печени, неалкогольной жировой болезни печени. Пересмотрены и утверждены Научно-практическим советом Минздрава России клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона, язвенного колита. В этом году пересмотрены и поданы на утверждение в Минздрав России клинические рекомендации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита, язвенной болезни, дивертикулярной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, запора, хронического панкреатита, алкогольной болезни печени. Сданы в Минздрав России и находятся в стадии рассмотрения клинические рекомендации по синдрому диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчнокаменной болезни и холециститу.

Большая работа за истекший период была проведена Российской гастроэнтерологической ассоциацией. В декабре 2022 г. в режиме on-line состоялась монотематическая научно-практическая конференция «Intestinum 2022» (671 участник); в феврале 2023 г. в очном режиме была проведена монотематическая научно-практическая конференция «Желудок 2023. Метаболическая организация функций желудка» (156 участников); в июне 2023 г. в очном режиме состоялась монотематическая научно-практическая конференция «Терапевтическая билиопанкреатология 2023. Метаболизм, коморбидность, канцерпревенция» (104 участника); в сентябре 2023 г. — монотематическая научно-практическая конференция «Пищевод 2023. Нейрогастроэнтерология, моторика, защита слизистой оболочки» (125 участников).

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания помощи пациентам с заболеваниями печени и включавшая в себя образовательные проекты, поддержку молодых ученых и врачей, междисциплинарные и международные проекты, проводилась Российским обществом по изучению печени (РОПИП).

18 марта 2023 г. в совместном (очном и дистанционном) формате состоялся XXVII Международный конгресс «Гепатология сегодня». Более 500 человек приняли участие в обсуждении осложнений цирроза печени, поражения почек при циррозе печени, новых подходов к лечению жировой болезни печени и вирусного гепатита В, консервативного ведения пациентов с желчнокаменной болезнью, современных возможностей лекарственной терапии при раке печени и др.

27 мая 2023 г. в совместном (очном и дистанционном) режиме была проведена монотематическая конференция «Цирроз печени и его осложнения. На острие проблемы». Более 500 врачей и научных сотрудников приняли участие в обсуждении нового консенсуса по портальной гипертензии, современного выделения стадий цирроза печени, острого и хронического повреждения почек, нарушений коагуляции и способов коррекции гипергаммонемии у пациентов с циррозом печени.

За прошедшие месяцы членами правлениями РОПИП и приглашенными лекторами проведено



Рисунок 4. На объединенном заседании профильной комиссии Минздрава РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

Figure 4. At a joint meeting of the specialized commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction of “Gastroenterology” and the main gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

более 20 вебинаров, посвященных актуальным в гепатологии темам: осложнениям цирроза печени и портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии, жировой болезни печени, холестатическим и аутоиммунным заболеваниям. Особое внимание лекторы уделяли актуальному сегодня научному направлению — роли кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании заболеваний печени и их осложнений. Все участники (от 200 до 500) получили запись вебинара и баллы для системы непрерывного медицинского образования.

Проведен цикл вебинаров «Осенний гепатологический сезон», состоящий из 20 on-line встреч, посвященных осложнениям цирроза печени (в первую очередь печеночной энцефалопатии), жировой болезни печени, желчнокаменной болезни, коррекции метаболических нарушений при заболеваниях печени и др.

Большое число мероприятий было проведено в рамках Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ). К ним относятся две конференции, посвященные влиянию микробиоты на качество жизни и клиническому значению нарушений микробиоты, в каждой из которых приняло участие более 1000 человек. Под эгидой НСОИМ состоялись два

экспертных совета, посвященных современным подходам к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, а также *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Было проведено девять вебинаров, посвященных различным патофизиологическим и клиническим аспектам нарушений микробиоты.

Большое внимание уделялось повышению уровня профессиональной подготовки гастроэнтерологов и врачей первичного звена здравоохранения, что является приоритетом Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. С 21 по 23 октября 2022 г. в смешанном формате была проведена 122-я осенняя международная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА, названная «Мир современной гастроэнтерологии». Большое внимание было уделено современным подходам к лечению наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, физикальной диагностике болезней системы пищеварения, основанной на доказательствах, сегодняшнему состоянию научных исследований в гастроэнтерологии.

С 21 по 23 апреля 2023 г. была проведена 123-я весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. Она проходила только в очном режиме, и в ней приняли участие более



Рисунок 5. После симпозиума «Клинический калейдоскоп из Приволжского федерального округа». На фото слева направо: Т.А. Колесова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Самарской области), Д.И. Абдулганиева (главный внештатный терапевт МЗ Республики Татарстан), Е.А. Подгороднева (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Оренбургской области), Ж.Г. Симонова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Кировской области), О.П. Алексеева (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Приволжского федерального округа), Д.Л. Варганова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Ульяновской области), Л.В. Тарасова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Чувашской Республики), А.Г. Бессонов (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Удмуртской Республики), Э.А. Гайсина (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Республики Башкортостан), А.Н. Сундукова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Пензенской области), О.В. Хлынова (заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, много лет была главным гастроэнтерологом МЗ Пермского края), И.В. Козлова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Саратовской области)

Figure 5. After the symposium “Clinical kaleidoscope from the Volga Federal District”. In the photo from left to right: T.A. Kolesova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Samara Region), D.I. Abdulganieva (Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan), E.A. Podgorodneva (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Orenburg Region), Zh.G. Simonova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Kirov Region), O.P. Alekseeva (Chief Freelance Gastroenterologist of the Volga Federal District), D.L. Varganova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region), L.V. Tarasova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Chuvash Republic), A.G. Bessonov (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Udmurt Republic), E.A. Gaisina (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan), A.N. Sundukova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Penza Region), O.V. Khlynova (Head of the Department of Hospital Therapy of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, for many years she was the Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Perm Region), I.V. Kozlova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Saratov Region)

400 слушателей. Главными темами весенней сессии были клинические разборы, повышение эффективности лечения заболеваний органов пищеварения.

Все лекции сессий Школы проходили с интерактивным контролем полученных знаний, необходимых для подготовки к аттестационному и сертификационному экзамену по гастроэнтерологии. С 3 по 5 ноября 2023 г. планируется проведение в Москве 125-й осенней сессии Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии.

Кроме того, с целью повышения профессиональной подготовки врачей в области гастроэнтерологии в рамках РГА в режиме on-line два раза в неделю (вторник и четверг, в 15.00) проводятся вебинары по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии, на которых присутствуют в среднем 450 человек.

Первоочередными задачами, стоящими перед гастроэнтерологами в настоящее время, являются следующие: проведение обследования и лечения больных



Рисунок 6. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Кировской области Ж.Г. Симонова — лучший гастроэнтеролог 2023 г.

Figure 6. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Kirov Region Zh.G. Simonova — Best Gastroenterologist of 2023

с заболеваниями органов пищеварения в соответствии с клиническими рекомендациями, подготовленными под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации и утвержденными Минздравом России; проведение профилактического эндоскопического исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц старше 45 лет с целью канцерпревенции и выявления злокачественных опухолей на ранних стадиях; совершенствование

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

дистанционного консультирования врачами-гастроэнтерологами пациентов с болезнями органов пищеварения в регионах с низкой доступностью специализированной гастроэнтерологической помощи; активизация среди населения совместно со средствами массовой информации разъяснительной работы по ведению здорового образа жизни и о вреде употребления алкоголя; повышение профессионального уровня врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики в рамках образовательных программ и мероприятий Минздрава России и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

В заключение главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава России академик РАН **В.Т. Ивашкин** (Москва) отметил, что Профильной комиссией Минздрава России по направлению «Гастроэнтерология» проводится большая работа, направленная на раннее выявление и успешное лечение заболеваний органов пищеварения (в первую очередь онкологических), повышение образовательного уровня и профессиональной квалификации гастроэнтерологов, а также врачей первичного звена здравоохранения, принимающих участие в оказании медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями. Есть все основания полагать, что эта работа будет способствовать снижению заболеваемости и смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения.

На секции под руководством главного внештатного гастроэнтеролога Приволжского федерального округа профессора О.П. Алексеевой были представлены клинические наблюдения, которые продемонстрировали диагностическое мастерство и современные возможности лечения гастроэнтерологических пациентов. Следует особенно отметить доклад Жанны Георгиевны Симоновой (главный внештатный специалист МЗ Кировской области), которая была признана лучшим гастроэнтерологом 2023 г.

Information about the author

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-114-120
UDC 616.3 (063)



Information about the 29th United Russian Gastroenterology Week

Arkady A. Sheptulin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Информация о 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

From September 26 to 28, 2023 in Moscow under the auspices of the Russian Gastroenterological Association (RGA), the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility, the Russian Society for the Study of the Liver (RSSP), the Profile Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction of "Gastroenterology", Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences (RAN) at the Congress Center of the World Trade Center, the 29th United Russian Gastroenterological Week (URGW) was held by personal attendance. Nine hundred and fifty doctors of various specialties (gastroenterologists, therapists, general practitioners, pediatricians, surgeons, coloproctologists, endoscopists, oncologists, nutritionists, etc.) from the Russian Federation and CIS countries took part in its work.

Simultaneous meetings were held in four halls. During the URGW, 47 symposia, plenary sessions and sectional sessions were held, 202 oral reports were heard, and 28 poster reports were presented. The sponsors and partners of the 29th URGW were 45 pharmaceutical companies. Information support was provided by 19 publishers and scientific journals, including the *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. As part of the URGW, an exhibition was organized, by visiting which one could obtain information about new drugs and medical equipment.

The plenary sessions discussed current problems of diseases of the stomach and duodenum (in particular, the features of ulcerative lesions in new coronavirus infections), important aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection

(modern approaches to the selection of eradication regimens), issues of experimental pathology, new possibilities for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases (in particular, the place of biological therapy), features of the management of patients with constipation, prospects for improving the diagnosis and treatment of diseases of the biliary tract and pancreas, risk factors and issues of early diagnosis of malignant neoplasms of the digestive system (the significance of atrophy and intestinal metaplasia of the mucous membrane in the development stomach cancer, modern possibilities of cancer prevention) current problems of pediatric gastroenterology (features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cholestasis syndrome and malabsorption syndrome).

Much attention was paid to the problem of comorbidity in gastroenterology, the combination of diseases of the digestive organs (in particular, functional ones) and diseases of other organs and systems of the body. Issues related to the pathogenesis and clinical features of gastroesophageal reflux disease, its connection with bronchial asthma and diabetes mellitus, and treatment of resistant forms of the disease were discussed in detail. Various aspects of the pathogenesis of irritable bowel syndrome (in particular, the significance of depression in its development), features of the clinical picture of irritable bowel syndrome after COVID-19 infection, and modern approaches to its treatment were considered. The state of the intestinal microbiota, the role of its disorders in the development of various gastroenterological diseases and the possibility of their correction with the use of probiotics were assessed.



Figure 1. At one of the symposiums of the 29th United Russian Gastroenterological Week

Рисунок 1. На одном из симпозиумов 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели

Considerable attention in the reports was paid to liver diseases: non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, steatohepatitis of mixed etiology, drug-induced liver damage, intrahepatic cholestasis, and liver damage after COVID-19 infection. The issues of the development of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease, its combination with sarcopenic obesity, modern approaches to its treatment (primarily diet therapy) were considered.

President of the Russian Gastroenterological Association, Academician of the Russian Academy of Sciences **V.T. Ivashkin** (Moscow) gave master class lectures on the basic pathophysiological mechanisms of comorbid pathology and multi-targeted therapy for irritable bowel syndrome.

Within the framework of the URGW, a symposium was held dedicated to the 90th anniversary of the birth of the former head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences A.L. Grebenev, during which his students made presentations. Professor **A.A. Sheptulin** (Moscow) spoke about the main stages of A.L. Grebenev's life and scientific activities. Professor **A.S. Trukhmanov** (Moscow) characterized the pioneering research of A.L. Grebenev in the study of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diseases of the esophagus

(achalasia cardia, hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease). Docent **T.L. Lapina** (Moscow) presented the main results of A.L. Grebenev's research in the field of diseases of the stomach and duodenum (chronic gastritis, peptic ulcer, stomach tumors). Docent **A.V. Okhlobystin** (Moscow) characterized the contribution of A.L. Grebenev in the study of diseases of the pancreas (exocrine pancreatic insufficiency syndrome, chronic pancreatitis).

In addition, a round-table meeting of friends of the *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* was held, which celebrated its 30th anniversary in 2023. Docent **T.L. Lapina** (Moscow) spoke about the past, present and future of the *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. Employees of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the I.M. First Moscow State Medical University **V.R. Grechishnikova** (Moscow) and **A.V. Bogacheva** (Moscow) outlined the principles of writing scientific articles, the basics of publication ethics in the world of digital technologies. The information they presented will help the young scientist write a scientific article that will be accepted into a highly rated journal.

On September 27, 2023, a joint meeting of the specialized commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction



Figure 2. Discussion of poster presentations

Рисунок 2. Обсуждение стендовых докладов

of “Gastroenterology” and the main gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation was held. Chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation **V.T. Ivashkin** (Moscow) presented a report on its work and outlined the main tasks facing the gastroenterological service of the Russian Federation to reduce mortality from diseases of the digestive system.

In accordance with the instructions of the Russian Ministry of Health, a comparative analysis of the dynamics of mortality from major digestive diseases (peptic ulcers, liver and pancreas diseases) was carried out for the first half of 2023 compared to the same period in 2022 in the following Federal Districts: Ural, Northwestern, Volga, Siberian and Central.

As evidenced by the assessment, in most Federal Districts (with the exception of the Northwestern and Central) in the first half of 2023 compared to the same period last year, there was an increase in overall mortality rates from diseases of the digestive system (from 0.5 % in the Southern Federal District to 6.4 % in the Volga Federal District).

In the Ural and Southern Federal Districts, there was an increase in mortality rates from peptic ulcer disease (from 3.2 % in the Southern

Federal District to 4.3 % in the Ural Federal District). In the Ural, Southern, Volga and Siberian Federal Districts, an increase in the mortality rate from liver diseases was detected (from 2.9 % in the Southern Federal District to 9.4 % in the Ural Federal District). Finally, in the Southern, Central and Volga Federal Districts, an increase in mortality rates from pancreatic diseases was noted (by 2.3 % in the Southern and 20.8 % in the Volga Federal District, respectively).

The reasons for the increase in mortality rates from diseases of the digestive system in the mentioned Federal Districts were: high level of alcohol consumption (in particular, in the Altai Territory and Irkutsk Region); low health literacy of the population; late seeking of medical care by patients; severe concomitant pathology; insufficient coverage of gastroenterological patients (primarily ones with peptic ulcers and liver diseases) with dispensary observation; other organizational problems.

At the same time, there was a decrease in the overall mortality rates of the population from diseases of the digestive system, as well as mortality rates from peptic ulcers, liver and pancreas diseases in the Northwestern Federal District. Commenting on the positive dynamics of mortality rates, in



Figure 3. Chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation V.T. Ivashkin at a joint meeting of the specialized commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction of “Gastroenterology” and the main gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

Рисунок 3. Главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации В.Т. Ивашкин на объединенном заседании профильной комиссии МЗ РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

particular from peptic ulcer disease, the chief gastroenterologist of the Northwestern Federal District, Professor **A.Yu. Baranovsky** (Saint Petersburg) explained this by an increase in the number of educational forums devoted to diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, as well as more frequent testing for the presence of *H. pylori* infection during endoscopic examinations with subsequent eradication.

Among the organizational problems that impede the reduction of mortality from diseases of the digestive system, the reports of the main freelance gastroenterologists of the Federal Districts indicated the following: insufficient staffing (in particular, lack of gastroenterologists and endoscopists), especially in the outpatient clinics, insufficient provision of gastroenterological beds, equipment shortage (in particular, of endoscopic profile), not a very high level of training of general practitioners and therapists, who often treat gastroenterological patients (in particular, ones

with peptic ulcer disease), insufficient time allotted by protocols to a gastroenterologist to see one patient.

In 2023, the work was continued on the preparation and revision of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the digestive system. Currently, clinical guidelines for viral hepatitis C, cirrhosis and fibrosis of the liver, and non-alcoholic fatty liver disease are in effect. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn’s disease and ulcerative colitis were revised and approved by the Scientific and Practical Council of the Russian Ministry of Health. This year, clinical recommendations for the diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, peptic ulcers, diverticular intestinal disease, irritable bowel syndrome, constipation, chronic pancreatitis, and alcoholic liver disease were revised and submitted for approval to the Russian Ministry of Health. Clinical recommendations on dyspepsia syndrome, gastroesophageal reflux disease, cholelithiasis and cholecystitis have been submitted to the Russian Ministry of Health and are under consideration.

Considerable work over the past period has been carried out by the Russian Gastroenterological Association. In December 2022, the monothematic scientific and practical conference “Intestinum 2022” (671 participants) was held online; in February 2023, a monothematic scientific and practical conference “Stomach 2023. Metabolic organization of stomach functions” was held in person (156 participants); in June 2023, a monothematic scientific and practical conference “Therapeutic biliopancreatology 2023. Metabolism, comorbidity, cancer prevention” (104 participants) was held in person; in September 2023 — monothematic scientific and practical conference “Esophagus 2023. Neurogastroenterology, motility, protection of the mucous membrane” (125 participants).

Much work aimed at improving the quality of care for patients with liver diseases was carried out by the Russian Society for the Study of the Liver (RSSL); it included educational projects, support for young scientists and doctors, interdisciplinary and international projects.

On March 18, 2023, the XXVII International Congress “Hepatology Today” was held in a joint (face-to-face and remote) format. More than 500 people took part in the discussion of complications of liver cirrhosis, kidney damage in liver cirrhosis, new approaches to the treatment of fatty liver disease and viral hepatitis B, conservative management of patients with cholelithiasis, modern possibilities of drug therapy for liver cancer, etc.

On May 27, 2023, a monothematic conference “Liver cirrhosis and its complications. At the



Figure 4. At a joint meeting of the specialized commission of the Ministry of Health of the Russian Federation in the direction of “Gastroenterology” and the main gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

Рисунок 4. На объединенном заседании профильной комиссии Минздрава РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

cutting edge of the problem” was held in a joint (face-to-face and remote) mode. More than 500 physicians and researchers took part in a discussion of the new consensus on portal hypertension, modern classification of stages of liver cirrhosis, acute and chronic kidney damage, coagulation disorders and ways to correct hyperammonemia in patients with cirrhosis.

Over the past months, more than 20 webinars have been held by members of the boards of RSSL and invited lecturers on topics that are relevant in hepatology – complications of liver cirrhosis and portal hypertension, hepatic encephalopathy, fatty liver disease, cholestatic and autoimmune diseases. The lecturers paid special attention to a scientific area that is relevant today – the role of intestinal microbiota in the development and progression of liver diseases and their complications. All participants (from 200 to 500) received a recording of the webinar and points for the continuing medical education system.

A series of webinars “Autumn Hepatology Season” was conducted, consisting of 20 on-line meetings devoted to complications of liver cirrhosis (primarily hepatic encephalopathy), fatty liver

disease, cholelithiasis, correction of metabolic disorders in liver diseases, etc.

A large number of activities have been carried out within the framework of the Scientific Society for the Advancement of the Clinical Study of the Human Microbiome (SSSHM). These included two conferences on the impact of microbiota on quality of life and the clinical significance of microbiota disorders, each attended by more than 1000 people. Under the auspices of SSSHM, two expert councils were held on modern approaches to eradication therapy for *H. pylori* infection, as well as *Clostridium difficile*-associated disease. Nine webinars were conducted covering various pathophysiological and clinical aspects of microbiota disorders.

Much attention was paid to improving the level of professional training of gastroenterologists and primary care doctors, which is a priority of the National College of Gastroenterology and Hepatology. From October 21 to October 23, 2022, the 122nd Autumn International Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association, entitled “The World of Modern



Figure 5. After the symposium “Clinical kaleidoscope from the Volga Federal District”. In the photo from left to right: T.A. Kolesova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Samara Region), D.I. Abdulganieva (Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan), E.A. Podgorodneva (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Orenburg Region), Zh.G. Simonova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Kirov Region), O.P. Alekseeva (Chief Freelance Gastroenterologist of the Volga Federal District), D.L. Varganova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region), L.V. Tarasova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Chuvash Republic), A.G. Bessonov (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Udmurt Republic), E.A. Gaisina (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan), A.N. Sundukova (Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Penza Region), O.V. Khlynova (Head of the Department of Hospital Therapy of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, for many years she was the Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Perm Region), I.V. Kozlova (Chief Freelance Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Saratov Region)

Рисунок 5. После симпозиума «Клинический калейдоскоп из Приволжского федерального округа». На фото слева направо: Т.А. Колесова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Самарской области), Д.И. Абдулганиева (главный внештатный терапевт МЗ Республики Татарстан), Е.А. Подгороднева (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Оренбургской области), Ж.Г. Симонова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Кировской области), О.П. Алексеева (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Приволжского федерального округа), Д.Л. Варганова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Ульяновской области), Л.В. Тарасова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Чувашской Республики), А.Г. Бессонов (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Удмуртской Республики), Э.А. Гайсина (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Республики Башкортостан), А.Н. Сундукова (главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Пензенской области), О.В. Хлынова (заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, много лет была главным гастроэнтерологом МЗ Пермского края), И.В. Козлова (главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Саратовской области)

Gastroenterology,” was held in a mixed format. Much attention was paid to modern approaches to the treatment of the most common gastroenterological diseases, evidence-based physical diagnosis of diseases of the digestive system, and the current state of scientific research in gastroenterology.

From April 21 to April 23, 2023, the 123rd Spring Session of the National College of Gastroenterologists and Hepatologists was held.

It was held only in person, and more than 400 listeners took part in it. The main topics of the Spring Session were clinical discussions and increasing the effectiveness of treatment of diseases of the digestive system.

All lectures of the College sessions were held with interactive control of the acquired knowledge necessary to prepare for the certification exam in gastroenterology. From November 3 to



Figure 6. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Kirov Region Zh.G. Simonova – Best Gastroenterologist of 2023

Рисунок 6. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Кировской области Ж.Г. Симонова – лучший гастроэнтеролог 2023 г.

November 5, 2023, the 125th Autumn Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology is planned to be held in Moscow.

In addition, in order to improve the professional training of doctors in the field of gastroenterology, within the framework of the Russian Gastroenterological Association, webinars on the most pressing problems of gastroenterology are held on-line twice a week (Tuesday and Thursday, at 15.00), which are attended by an average of 450 people.

The primary tasks facing gastroenterologists at present are the following: examination and treatment of patients with diseases of the digestive system in accordance with clinical recommendations prepared under the auspices of the Russian

Gastroenterological Association and approved by the Ministry of Health of Russia; conducting preventive endoscopic examination of the upper and lower parts of the gastrointestinal tract in people over 45 years of age for the purpose of cancer prevention and detection of malignant tumors in the early stages; improving remote consultation by gastroenterologists of patients with diseases of the digestive system in regions with low availability of specialized gastroenterological care; intensification of educational work among the population, together with the media, on maintaining a healthy lifestyle and about the dangers of drinking alcohol; raising the professional level of gastroenterologists, therapists, and general practitioners within the framework of educational programs and events of the Russian Ministry of Health and the Russian Gastroenterological Association.

In conclusion, the Chief Freelance Gastroenterologist of the Russian Ministry of Health, Academician of the Russian Academy of Sciences **V.T. Ivashkin** (Moscow) noted that the Profile Commission of the Ministry of Health of Russia in the direction of “Gastroenterology” is doing a lot of work aimed at early detection and successful treatment of diseases of the digestive system (primarily oncological), improving the educational level and professional qualifications of gastroenterologists, as well as primary care doctors health care units involved in providing medical care to patients with gastroenterological diseases. There is every reason to believe that this work will help reduce the morbidity and mortality of the population of the Russian Federation from diseases of the digestive system.

At the section led by the Chief Freelance Gastroenterologist of the Volga Federal District, Professor O.P. Alekseeva clinical observations were presented that demonstrated diagnostic skill and modern treatment capabilities for gastroenterological patients. Of particular note is the report of Zhanna Georgievna Simonova (Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Kirov Region), who was recognized as the Best Gastroenterologist of 2023.

Information about the author

Arkady A. Sheptulin – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>